

AUS DEM LEHRSTUHL  
DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR INNERE MEDIZIN I  
Kommissarischer Leiter: Prof. Dr. med. B. Salzberger  
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Adiponektin und Resistin  
als prognostische Parameter bei akuter nekrotisierender Pankreatitis

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Medizinischen Fakultät  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Judith Maria Dickopf

Regensburg  
2011



AUS DEM LEHRSTUHL  
DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR INNERE MEDIZIN I  
Kommissarischer Leiter: Prof. Dr. med. B. Salzberger  
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Adiponektin und Resistin  
als prognostische Parameter bei akuter nekrotisierender Pankreatitis

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Medizinischen Fakultät  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Judith Maria Dickopf

Regensburg  
2011

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Bernhard Weber

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Andreas Schäffler

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Andreas G. Schreyer, MBA

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Oktober 2011

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
2	Material und Methoden.....	5
2.1	Studienkollektiv.....	5
2.1.1	Ein-und Ausschlusskriterien.....	5
2.1.2	Studienplanung.....	5
2.1.3	Charakterisierung des Studienkollektivs.....	5
2.1.4	Votum der Ethikkommission.....	6
2.2	Klinisch-Laborchemische Datenerhebung.....	6
2.2.1	Genese der Pankreatitis.....	6
2.2.2	Klinische Parameter.....	6
2.2.3	Laborchemische Parameter.....	6
2.3	Radiologische Diagnostik.....	7
2.4	Scoring Systeme.....	7
2.4.1	Radiologischer Balthazar Score.....	7
2.4.2	Klinischer APACHE II Score.....	8
2.5	Bestimmung der Adipozytokine.....	10
2.5.1	Prinzip des Enzyme-Linked Immunosorbent Assay.....	10
2.5.2	Material für die Bestimmung mittels Enzyme-Linked Immunosorbent Assay.....	11
2.5.3	Durchführung des humanen Enzyme-Linked Immunosorbent Assay.....	13
2.6	Statistische Auswertung.....	13
3	Ergebnisse.....	14
3.1	Patientencharakteristika.....	14
3.2	Zusammenhang zwischen klinischem Schweregrad und Adipozytokinkonzentrationen.....	18
3.3	Radiologische Einteilung der pankreatischen und peripankreatischen Nekrose mittels Balthazar Score.....	19
3.4	Zusammenhang zwischen den Adipozytokinkonzentrationen zum Zeitpunkt der Aufnahme und dem Balthazar Score.....	19
3.5	Resistin als Prädiktor von pankreatischen und extrapancreatischen Nekrosen.....	20
3.6	Resistin als Prädiktor für den klinischen Verlauf und Komplikationen.....	20
4	Allgemeine Diskussion.....	22
4.1	Pathogenese der akuten Pankreatitis.....	22
4.2	Pathophysiologie der akuten Pankreatitis und der peripankreatischen Nekrose.....	23
4.3	Klinik der akuten Pankreatitis.....	25
4.4	Laborchemische Parameter.....	26
4.5	CT-basierter Balthazar Score.....	29
4.6	Klinischer APACHE II Score.....	30
4.7	Die Rolle der Nekrose.....	30
4.8	Das Fettgewebe als endokrine Drüse.....	32
4.9	Resistin.....	34
4.10	Adiponektin.....	37

5 Spezielle Diskussion.....	40
5.1 Resistin als prognostischer Parameter für den klinischen Schweregrad und die Entwicklung peripankreatischer Nekrosen.....	40
5.2 Bedeutung des Adiponektin für die Entwicklung peripankreatischer Nekrosen.....	42
5.3 Schlussfolgerung und Ausblick.....	44
6 Zusammenfassung.....	45
7 Literaturverzeichnis.....	47
8 Eigenständigkeitserklärung.....	56
9 Tabellenverzeichnis.....	57
10 Abbildungsverzeichnis.....	58
11 Abkürzungsverzeichnis.....	59
12 Danksagung.....	61
13 Lebenslauf.....	62

# 1 Einleitung

Die akute Pankreatitis tritt mit einer Inzidenz von 19,7/100000/Jahr in Deutschland auf [1]. Sie betrifft Männer 1,5 mal häufiger als Frauen und weist einen Erkrankungsgipfel zwischen dem 35. und 44. Lebensjahr auf [1]. Es handelt sich um eine Erkrankung mit einer großen Variabilität der klinischen Ausprägung. Dennoch lassen sich zwei Formen der akuten Pankreatitis unterscheiden: eine milde, unkomplizierte und eine schwerwiegende Form [2,3] .

Die klinische Einteilung erfolgt mittels der Atlanta- Klassifikation, die 1992 auf dem International Symposium on Acute Pancreatitis in Atlanta festgelegt wurde [9]. Diese Klassifikation trennt die mild verlaufende von der schwerwiegenden Form der Erkrankung, wobei letztere als akute Pankreatitis mit lokalen und/oder systemischen Komplikationen definiert ist [2]. Die Marseille-Klassifikation nutzt morphologische Befunde, um eine ödematöse von einer nekrotisierenden Pankreatitis zu unterscheiden [3]. Die milde, ödematöse Form ist durch eine niedrige Morbidität und Letalität, einen meist selbstlimitierenden Verlauf bis hin zur Restitutio ad integrum sowie lokale Komplikationen wie ein interstitielles Ödem und vereinzelt peripankreatische Fettgewebsnekrosen gekennzeichnet, wobei Parenchymnekrosen fehlen [4]. Achtzig Prozent der akuten Pankreatitiden zeigen einen milden Verlauf [5]. Dennoch stellen die restlichen 20% der Patienten einen nicht zu vernachlässigenden Anteil dar, weil die schwerwiegende, nekrotisierende Form eine Komplikationsrate von 80% und eine Letalitätsrate von 25% aufweist [2]. Kommt es zu ausgedehnten peripankreatischen Fettgewebsnekrosen oder zusätzlich zur Bildung von Parenchymnekrosen, zur Arrosionsblutung mit der Gefahr einer intraabdominellen Blutung oder zu einer Infektion oben genannter Fettgewebsnekrosen oder neu entstandener Pseudozysten, kann aus der lokalen Entzündungsreaktion eine systemische Entzündungsreaktion im Sinne einer Sepsis bis hin zum Multiorganversagen werden [4]. Dies erklärt die hohe Komplikations- und Letalitätsrate [2].

Die großen Varianzen im Verlauf und in der Prognose der Pankreatitis führen dazu, dass es von enormer Bedeutung ist, bereits frühzeitig abschätzen zu können, ob eine individuelle Erkrankung mild oder eher schwerwiegend verläuft. Die Anforderungen, welche an einen idealen Parameter gestellt werden, der frühzeitig den klinischen Schweregrad und das Ausmaß peripankreatischer Nekrosen und somit das outcome eines Patienten beurteilen kann, sollen im Folgenden dargestellt werden.

Die Tatsache, dass 9 von 10 Todesfälle schon nach der dritten Erkrankungswoche stattfinden, verdeutlicht die Notwendigkeit eines Instruments, welches frühzeitig eine Zuordnung in die milde oder schwerwiegende Pankreatitis möglich macht [7]. Die frühe Einschätzung ist auch deshalb

sinnvoll, weil bereits innerhalb der ersten 96 Stunden fest steht, ob eine ödematöse oder nekrotisierende Pankreatitis vorliegt [4]. Nur in 10% der Fälle erfolgt danach noch eine Umwandlung in die ungünstigere Form [4]. Außerdem hat eine frühzeitige Zuordnung Konsequenzen bezüglich des Ausmaßes der Therapie, denn es ist von wesentlicher Bedeutung, ob ein Patient schnellstmöglich maximal intensivmedizinisch betreut werden muss oder lediglich symptomorientierte Maßnahmen erhält. Bei fehlender oder falscher Einschätzung des Schweregrades besteht die Gefahr der Übertherapie leicht erkrankter Patienten bzw. ungenügender Betreuung schwer Erkrankter.

Des Weiteren steht ein tödlicher Verlauf von akuten Pankreatitiden in direktem Zusammenhang mit dem Vorhandensein und dem Ausmaß pankreatischer Nekrosen, welche wiederum zu peripankreatischen Fettgewebstekrosen führen können [8]. Vor allem peripankreatische Fettgewebstekrosen stellen den Hauptprognosefaktor einer akuten Pankreatitis dar [32]. Deshalb muss der gesuchte Parameter hochspezifisch für diese Nekrosen sein.

Von den bislang angewendeten Methoden, die es ermöglichen den Krankheitsverlauf früh einzuordnen, ist keine optimal. So zeigte eine Studie von Wilson, Heath und Imrie [8], dass bei einer rein klinischen Beurteilung durch einen erfahrenen Mediziner 80% der als schwerwiegend eingeschätzten Fälle auch tatsächlich schwerwiegend waren. Zwei Drittel der schwer kranken Patienten wurden jedoch nicht identifiziert [8]. Klinische Scores, wie der APACHE II Score, stehen ebenfalls zur Verfügung. Diese bestehen aber meistens aus vielen verschiedenen und hoch variablen Einzelparametern, so dass ihre Errechnung relativ aufwendig und somit im klinischen Alltag nicht praktikabel scheint.

Weiterhin gibt es eine Reihe laborchemischer Parameter, z.B. das C-reaktive Protein (CRP) [9], der Hämatokrit [23], das Calcium [4] oder der Trypsinogen-Aktivator [9], die bei der Beurteilung einer Pankreatitis zu Hilfe genommen werden können. Der Nachteil ist aber, dass sie zum Teil für eine frühzeitige Einschätzung ihr Serummaximum zu spät erreichen [9], routinemäßig nicht einsetzbar sind [9] oder nicht Pankreas-spezifisch oder gar Nekrose-spezifisch sind [9]. Die Nekrosespezifität eines diagnostischen Parameters ist aber sehr wichtig, weil die so nachgewiesene peripankreatische Fettgewebstekrose für die Prognose der Pankreatitis von enormer Bedeutung ist [32]. Ein weiterer Nachteil genannter klinischer und laborchemischer Scores liegt darin, dass diese lediglich den Allgemeinzustand des Patienten widerspiegeln. Spezielle lokale Komplikationen, wie die Entwicklung von peripankreatischen Nekrosen bleiben aufgrund ungenügender Spezifität der Parameter jedoch unberücksichtigt. Da jedoch gerade diese lokale Komplikation für den Krankheitsverlauf und das outcome der Patienten eine enorm wichtige Rolle spielt [8], muss ein idealer Parameter diese spezifische Komplikation erfassen.



Auch radiologische Scores, z.B. der Balthazar Score von 1985 [39], sind im Laufe der Jahre entwickelt worden. Diese sind vergleichsweise aufwendig, da sie meist anhand von Computertomographien erstellt werden, welche wiederum nur von erfahrenen Radiologen befundet werden können. Diese Tatsache schränkt den Einsatz dieser Scores erheblich ein. So gibt es Situationen im klinischen Alltag, in denen die Anfertigung oder verlässliche Befundung einer Computertomographie nicht möglich ist.

Des Weiteren ist es wichtig, einen Marker zu finden, der preiswert, routinemäßig und flächendeckend einsetzbar ist und ein untersucherunabhängiges Ergebnis liefert.

Eine gemeinsame Einschränkung aller genannten Scores liegt in der Tatsache, dass lediglich eine Patientengruppe, in diesem Fall die der schwer erkrankten Patienten, herausgefiltert werden kann. Eine individuelle prognostische Einschätzung kann aber nicht gegeben werden. Außerdem ist keiner der genannten Parameter in der Lage sowohl den klinischen Schweregrad als auch das Ausmaß der peripankreatischen Nekrose zu beurteilen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass der gesuchte Parameter

- hochsensitiv und spezifisch für peripankreatische Nekrosen sein muss, um die Anwesenheit und das Ausmaß dieser zu beurteilen,
- mit einer Einzelmessung frühzeitig in der Lage sein muss, eine Aussage über den klinischen Schweregrad und den möglichen Krankheitsverlauf zu treffen,
- einfach, schnell, preiswert und universal einsetzbar sein muss.

Da die peripankreatische Fettgewebsnekrose durch ihre Funktion als Hauptprognosefaktor eine solch immense Bedeutung im Verlauf einer akuten Pankreatitis hat [32], ist es sinnvoll einen Parameter zu wählen, der direkt aus der Fettgewebsnekrose freigesetzt wird. Das Adipozytokin Resistin ist solch ein Marker [82]. Wie in Abbildung 1 dargestellt, kommt es im Rahmen der akuten Pankreatitis zur Freisetzung von Lipasen aus dem geschädigten Pankreas [9]. Eine Autodigestion des peripankreatischen Fettgewebes ist die Folge [9]. Die peripankreatische Fettgewebsnekrose besteht aus zerstörten Adipozyten und immigrierten Monozyten [7]. Beide Zellarten setzen Resistin frei [82]. Somit ist Resistin spezifisch für peripankreatische Fettgewebsnekrosen.

Adipozytokine, wie Resistin und Adiponektin, die bei einer peripankreatischen Fettgewebsnekrose freigesetzt werden [82], sind aufgrund ihrer immunmodulatorischen und metabolischen Funktion für Veränderungen bei einer akuten Pankreatitis mitverantwortlich. Sie haben somit das Potenzial als Parameter zu dienen, der oben genannte Anforderungen erfüllt.

Unsere Hypothese besagt nun, dass Resistin und Adiponektin geeignet sind, als positiv prädiktive Parameter für extrapankreatische Nekrosen zu dienen und eine Aussage über den klinischen Schweregrad und das Ausmaß dieser Nekrosen zu treffen.

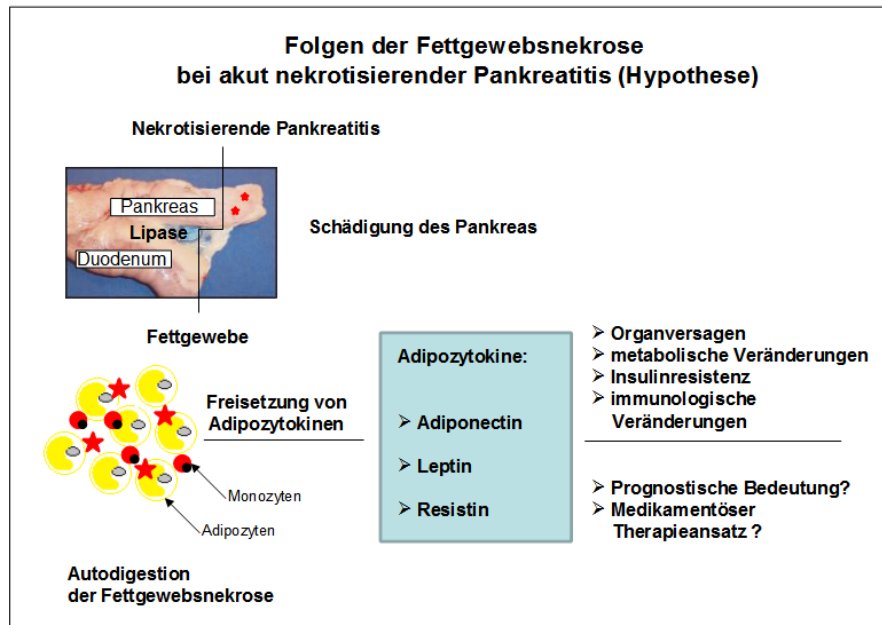


Abbildung 1: Folgen der Fettgewebsnekrose bei akut nekrotisierender Pankreatitis

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studienkollektiv**

#### *2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien*

In die vorliegende Studie eingeschlossen wurden Patienten, die zwischen August 2002 und September 2008 aufgrund einer akuten Pankreatitis in die Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I des Universitätsklinikums Regensburg stationär aufgenommen wurden oder innerhalb von drei Tagen nach Symptombeginn aus einem externen Krankenhaus zuverlegt wurden.

Als Einschlusskriterien galten ein Alter >18 Jahren und das Vorhandensein klinisch und laborchemischer Zeichen einer akuten Pankreatitis.

Ausgeschlossen werden mussten Patienten mit einem akuten Schub einer chronischen Pankreatitis. Des Weiteren durfte eine Vorlaufzeit der klinischen Beschwerden bzw. eine stationäre Behandlung in einem externen Krankenhaus von maximal drei Tagen vor Studieneinschluss nicht überschritten sein.

Die Basismerkmale der eingeschlossenen Patienten sind in Tabelle 4 und 5 wieder gegeben.

Die Patienten wurden über den Inhalt und die Risiken der Studie, die Freiwilligkeit und den Datenschutz aufgeklärt. Anschließend wurde deren Einverständnis zur Teilnahme schriftlich dokumentiert. In Fällen, in denen ein gesetzlicher Betreuer bestellt war bzw. in denen die Patienten wegen der Schwere der Erkrankung nicht selbst einwilligungsfähig waren, wurde mit dem Betreuer bzw. den Angehörigen Inhalt und mögliche Risiken der Studie besprochen und eine Einwilligung schriftlich festgehalten.

#### *2.1.2 Studienplanung*

Die vorliegende Studie ist eine nicht-interventionelle, diagnostische, prospektive, monozentrische Kohortenstudie.

#### *2.1.3 Charakterisierung des Studienkollektivs*

Es wurden 50 Patienten, die sich aufgrund einer akuten Pankreatitis zwischen August 2002 und September 2008 stationär im Universitätsklinikum Regensburg aufhielten, in die Studie eingeschlossen. Die Diagnose einer akuten Pankreatitis wurde anhand von klinischen, laborchemischen und radiologischen Parametern gestellt.

#### *2.1.4 Votum der Ethikkommission*

Zur Etablierung der adipozytenspezifischen Markerproteine Leptin, Resistin und Adiponektin im Patientenserum als Prognosemarker der nekrotisierenden Pankreatitis wurde am 01.08.2002 ein Antrag zur Beurteilung ethischer und rechtlicher Fragen eines medizinischen Forschungsvorhabens am Menschen gestellt, welcher durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums Regensburg genehmigt wurde.

## **2.2 Klinisch-Laborchemische Datenerhebung**

### *2.2.1 Genese der Pankreatitis*

Bezüglich der Ursache der Erkrankung wurde eine ERCP-induzierte, Gallenstein-bedingte, nutritiv-toxische bzw. medikamentös-toxische, alkohol-toxische und metabolische Genese unterschieden (Tabelle 4 und 5).

### *2.2.2 Klinische Parameter*

Um den Body-Mass-Index der Patienten zu errechnen, wurden einmalig Gewicht und Körpergröße bestimmt. Folgende Formel zur Berechnung des Body-Mass-Index wurde verwendet:

$$\text{BMI} = \text{Gewicht} / (\text{Körpergröße})^2 = \text{kg/m}^2$$

### *2.2.3 Laborchemische Parameter*

Den Studienteilnehmern wurde von Tag 1 bis 10 täglich venöses Blut entnommen, um folgende Parameter zu bestimmen: CRP, Leukozyten, Lipase, Amylase, Kalzium, GOT, GPT, Albumin, Hämatokrit, Hämoglobin, Bilirubin, Thrombozyten, Kreatinin, Glucose, Harnstoff, LDH, Natrium und Kalium.

Bei 13 Probanden wurden weniger als 10 Proben untersucht, da diese Patienten vorzeitig verstarben oder wegen des milden Verlaufs ihrer Erkrankung früher entlassen wurden.

## **2.3 Radiologische Diagnostik**

41 Patienten erhielten 48-72 Stunden nach Beginn der Symptomatik eine kontrastmittelunterstützte Computertomographie des Abdomens (multislice helical CT, Siemens Sensation 16, Erlangen, Deutschland). Drei erfahrene Radiologen beurteilten retrospektiv das intra- und extrapankreatische Geschehen sowie das mögliche Vorhandensein und das Ausmaß einer Pankreasnekrose. Die Ergebnisse wurden mittels des Balthazar Scores klassifiziert. Erhielt ein Patient im Rahmen des stationären Aufenthaltes mehrere Computertomographien, wurde für jede Aufnahme ein Score berechnet und der höchste für die statistische Auswertung verwendet.

## **2.4 Scoring Systeme**

In vorliegender Studie wurde ein Score mittels laborchemischer und klinischer Parameter erhoben. Dabei handelt es sich um den klinischen APACHE II Score. Der zweite angewandte Score ist der Balthazar Score, der anhand von Computertomographien berechnet wurde.

### *2.4.1 Radiologischer Balthazar Score*

Anhand von computertomographischen Aufnahmen werden das Pankreas sowie umgebende Strukturen hinsichtlich Entzündung und Flüssigkeitsansammlung beurteilt und die Ergebnisse in fünf zuvor festgelegte Stadien A - E eingeteilt. Diese Stadien entsprechen den Punkten 1 - 5, wobei Stadium A einem Punkt und Stadium E fünf Punkten entspricht [39].

Stadium A beschreibt ein normales Pankreas [39]. Stadium B beinhaltet eine Entzündung, die die Organgrenzen jedoch noch nicht überschreitet [39]. Im Gegensatz dazu liegt im Stadium C eine die Organgrenzen überschreitende Pankreatitis mit Beteiligung des peripankreatischen Fettgewebes vor [39]. Stadium D entspricht Stadium B und C mit einer einzigen zusätzlichen Flüssigkeitsansammlung. Stadium E enthält mehrere Flüssigkeitsansammlungen [39].

Je höher die Punktzahl, umso ausgedehnter ist der radiologische Befund (Tabelle 1).

Definition	Stadium	Punkte
Normales Pankreas	A	1
Nicht die Organgrenzen überschreitende Pankreatitis, segmentäre/ diffuse Pankreasvergrößerung mit Konturunregelmäßigkeiten, inhomogener Parenchymstruktur, Gangerweiterung, kleinen intrapankreatischen Flüssigkeitsansammlungen	B	2
Organgrenzen überschreitende Pankreatitis Wie B plus Beteiligung des peripankreatischen Fettgewebes	C	3
Wie B und C plus eine unscharf begrenzte Flüssigkeitsansammlung	D	4
Wie B und C plus mind. 2 unscharf begrenzte Flüssigkeitsansammlungen	E	5

*Tabelle 1: Balthazar Score*

#### *2.4.2 Klinischer APACHE II Score*

Es werden zwölf klinisch und laborchemisch erhobene Parameter der Akutphase sowie das Alter und eventuell bestehende chronische Vorerkrankungen erhoben (Abbildung 2) [8]. Jeder dieser Parameter wird auf einer Skala einem Punktwert von null bis vier zugeordnet [8]. Anschließend wird eine Summe gebildet. Ist diese größer als acht, so handelt es sich laut der Atlanta-Klassifikation um eine schwere Form der Pankreatitis [41]. Ein schlechteres outcome des Patienten ist wahrscheinlich.

## APACHE II Score Erhebungsbogen (Deutsch)

NEGATIVSTE WERTE	ERHOEBENE VARIABLEN	ABWEICHUNGEN NACH OBEN					ABWEICHUNGEN NACH UNTEN				
		+4	+3	+2	+1	+0	+1	+2	+3	+4	Punkte
	Temperatur – rektal (°C)	○ ≥ 41°C	○ 39-40,9°C		○ 38,5-38,9°C	○ 36-38,4°C	○ 34-35,9°C	○ 32-33,9°C	○ 30-31,9°C	○ ≤ 29,9°C	
	Mittlerer arterieller Druck (mmHg)	○ ≥ 160	○ 130-159	○ 110-129		○ 70-109		○ 50-69		○ ≤ 49	
	Herzfrequenz HF /min	○ ≥ 180	○ 140-179	○ 110-139		○ 70-109		○ 55-69	○ 40-54	○ ≤ 39	
	Atemfrequenz AF /min <i>Beatmet und nicht beatmet</i>	○ ≥ 50	○ 35-49		○ 25-34	○ 12-24	○ 10-11	○ 6-9	○	○ ≤ 5	
	Oxygenierung Wenn der FIO2 ≥ 0,5 ist, dann wird die Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz AaDO2 berücksichtigt. <sup>1)</sup> Bei einem FIO2 < 0,5 wird der arterielle Sauerstoffdruck (paCO2 mmHg) berücksichtigt	○ ≥ 500	○ 350-499	○ 200-349		○ < 200					
	pH arteriell	○ ≥ 7,7	○ 7,6-7,69		○ 7,5-7,59	○ 7,33-7,49		○ 7,25-7,32	○ 7,15-7,24	○ ≤ 7,15	
	Natrium mmol/l	○ ≥ 180	○ 160-179	○ 155-159	○ 150-154	○ 130-149		○ 120-129	○ 111-119	○ ≤ 110	
	Kalium mmol/l	○ ≥ 7	○ 6-6,9		○ 5,5-5,9	○ 3,5-5,4	○ 3-3,4	○ 2,5-2,9		○ ≤ 2,5	
	Kreatinin mg/100ml <i>Bei akuten Nierenversagen Punkte verdoppeln!</i>	○ ≥ 3,5	○ 2-3,4	○ 1,5-1,9		○ 0,6-1,4		○ < 0,6			
	Hämatokrit %	○ ≥ 60		○ 50-59,9	○ 46-49,9	○ 30-45,9		○ 20-29,9		○ < 20	
	Leukozyten (x1000)	○ ≥ 40		○ 20-39,9	○ 15-19,9	○ 3-14,9		○ 1-2,9		○ < 1	
	Glasgow-Coma-Skala (GCS)	Punkte = 15 – aktueller Glasgow-Coma-Score									
											Punkte gesamt:

<sup>1</sup>Sie berechnet sich aus  $\text{AaDO}_2 = \text{pAO}_2 - \text{p-aO}_2$  oder wird vom BGA-Gerät zur Verfügung gestellt

Age Points:	≤ 44 Jahre = 0 Punkte	45-54 = 2 Punkte	55-64 = 3 Punkte	65-74 = 5 Punkte	≥ 75 = 6 Punkte
Durch Biopsie gesicherte Zirrhose und festgestellter portaler Hochdruck				Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
Oberer gastrointestinale Blutungen in der Vorgeschichte, ausgehend von einem portalen Hochdruck				Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
Vorhergehende Episoden mit hepatischer Enzephalopathie/hepatischem Koma				Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
New York Health Association (NYHA) Class IV				Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
Chronische restriktive, obstruktive oder gefäßbedingte Erkrankungen, die mit einer schweren Einschränkung bei leichten Aufgaben einhergehen (z.B. Unfähigkeit Haushalt zu führen)				Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
bekannte chronische Hypoxie, Hyperkapnie, sekundäre Polyzystämie, schwere pulmonale Hypertension (>40mmHg) oder Abhängigkeit von Beatmung				Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
chronische Dialyse				Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
Der Patient hatte eine Therapie, welche die Abwehrkraft gegen Infektionen schwächt (z.B. Immunsuppression, Chemotherapie, Bestrahlung, langfristige oder hochdosierte Steroide)				Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
Erkrankungen, die mit einer Immunschwäche einhergehen (z.B. Leukämie, Lymphom, AIDS)				Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
Nicht-operierter Patient				bei einem JA 5 Punkte	sonst 0 Punkte
Postoperativer Patient nach Notfall-OP				bei einem JA 5 Punkte	sonst 0 Punkte
Postoperativer Patient nach Elektiv-OP				bei einem JA 2 Punkte	sonst 0 Punkte

**APACHE II Score:**

Diagram illustrating a vertical stack of three rectangular blocks. The top block is labeled with a '+' sign. The middle block is labeled with a '+' sign. The bottom block is labeled with a '+' sign. Arrows point to the top and bottom blocks.

©2004 www.IntensivCareUnit.de/André Gerdes  
- Ohne Gewähr -

*Cdd<sub>kn</sub>fwp<sup>i</sup>4<sup><</sup>CRCEJG<sup>KK</sup>Ueqtg*

## 2.5 Bestimmung der Adipozytokine

### 2.5.1 Prinzip des Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

Der Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) stellt eine immunologische Methode dar, mittels derer man Proteine (Antigene) mithilfe von Antikörpern nachweisen kann.

Dazu benötigt man eine mit einem Antikörper, dem sogenannten primären Antikörper, beschichtete Platte. Dann gibt man die Probe, in welcher sich das Antigen mutmaßlich befindet, auf den primären Antikörper. Damit das Antigen nur an den Antikörper und nicht auch an freie Oberfläche der Platte bindet, wurden die freien Stellen zuvor mit Bovinem Serum Albumin besetzt. Durch die Antigen-Antikörper-Reaktion wird das Antigen immobilisiert. Anschließend wird der sekundäre Antikörper hinzu gegeben. Dieser ist an ein Enzym gekoppelt, welches bei Zugabe eines Substrates dieses Substrat umsetzt. In der Folge kommt es zu einer Farbentwicklung, die durch Schwefelsäure nach einer bestimmten Zeit gestoppt wird. Die Absorption der Lösung wird anschließend mit einem Spektralphotometer gemessen. Da die Absorption proportional zur Konzentration des nachzuweisenden Antigens ist, kann neben einer qualitativen auch eine quantitative Aussage getroffen werden.

Es gibt viele verschiedene Enzyme, die bei einem ELISA zum Einsatz kommen können. Das bei unserem Versuch eingesetzte Enzym ist die Meerrettich-Peroxidase. Das passende Substrat ist Tetramethylbenzidin. Bei der Umsetzung des Substrates kommt es zu einem gelben Farbumschlag. Die photometrische Messung erfolgt bei 450 nm.



### 2.5.2 Material für die Bestimmung mittels Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

Zur Bestimmung von Resistin wurde der Human Resistin ELISA der Firma R&D Systems Inc. (Minneapolis, USA) verwendet.

Material	Konzentration
Capture Antibody	
Phosphate buffered saline (PBS)	
Wash Buffer	100ml Wash Solution mit 400ml dest. H <sub>2</sub> O verd.
Reagent Diluent	1% Rinderserumalbumin in PBS
Sample Diluent	1:20 mit Reagent Diluent verdünnt
Resistin-Standard	2000 pg/ml 800 pg/ml 320 pg/ml 128 pg/ml 51,2 pg/ml 20,5 pg/ml 8,2 pg/ml
Detection Antibody Concentrate	
Streptavidin Meerrettich-Peroxidase Konjugat (Streptavidin-HRP Konjugat)	
Substrate Solution	1 Teil Substrat A (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ) und 1 Teil Substrat B (Tetramethylbenzidin)
Stopp Solution, Schwefelsäure	

Tabelle 2: Material der Resistinbestimmung mittels ELISA

Zur Bestimmung von Adiponektin wurde der Human Adiponectin ELISA der Firma R&D Systems Inc. (Minneapolis, USA) genutzt.

<b>Material</b>	<b>Konzentration</b>
Capture Antibody	
Phosphate buffered saline (PBS)	
Wash Buffer	100ml Wash Solution mit 400ml dest. H <sub>2</sub> O verd.
Reagent Diluent	1% Rinderserumalbumin in PBS
Sample Diluent	1:20 mit H <sub>2</sub> O verdünnt
Adiponectin-Standard	4000 pg/ml 1600 pg/ml 640 pg/ml 256 pg/ml 102,4 pg/ml 40,9 pg/ml 16,4 pg/ml
Detection Antibody Concentrate	
Streptavidin Meerrettich-Peroxidase Konjugat (Streptavidin-HRP Konjugat)	
Substrate Solution	1 Teil Substrat A (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ) und 1 Teil Substrat B (Tetramethylbenzidin)
Stopp Solution, Schwefelsäure	

*Tabelle 3: Material der Adiponektinbestimmung mittels ELISA*

### 2.5.3 Durchführung des humanen Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

Die Patientenproben, Standards und Kontrollen wurden in einer Dreifachmessung bestimmt.

Eine 96-well Platte wurde mit jeweils 100 µl Resistin Capture Antibody befüllt und über Nacht bei Raumtemperatur inkubiert. Es erfolgte ein dreimaliger Waschvorgang mit jeweils 400 µl Wash Solution. Anschließend wurden die wells mit jeweils 300 µl Reagent Diluent geblockt. Nach einer einstündigen Inkubation bei Zimmertemperatur wurden die Waschvorgänge wiederholt.

Die Serumproben wurden auf Zimmertemperatur gebracht, gut geschüttelt und jeweils 100 µl in die wells der Platte pipettiert. Mit den Standards und Kontrollen wurde in gleicher Weise verfahren. Eine Inkubationszeit von 2 Stunden bei Zimmertemperatur auf einem Rüttler bei 400 rpm schloss sich an.

Nach erneutem Waschen mit 300 µl Waschlösung wurden jeweils 100 µl des Detection Antibody auf die Platten pipettiert und wiederum 2 Stunden bei Zimmertemperatur auf einem Rüttler bei 400 rpm inkubiert. Danach erfolgte ein erneuter Waschvorgang mit 400 µl Waschlösung. Anschließend wurde 100 µl des Streptavidin-HRP-Konjugats in jedes well pipettiert, die Platte 20 Minuten unter Lichtschutz inkubiert und nochmals mit 300 µl Waschlösung gewaschen.

Danach wurden 100 µl der Substratlösung zugegeben und die Platte ein letztes Mal für 20 Minuten bei Zimmertemperatur unter Lichtschutz inkubiert. Schließlich gaben wir jeweils 50 µl der Stopplösung in die wells und führten die photometrische Messung bei 450 nm durch.

## 2.6 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung der erhobenen Daten wurde die SPSS / PC+ Software (SPSS 15.0) genutzt. Der Vergleich der Mittelwerte der normalverteilten Variablen erfolgte aufgrund ihrer unterschiedlichen anthropometrischen und biochemischen Eigenschaften mit dem t-Test. Der U-Test wurde für nicht-parametrische, nicht-normalverteilte Variablen verwendet. Die Korrelationsanalyse wurde mit dem Spearman Test durchgeführt. Der Pearsons  $\chi^2$  Test diente zur Berechnung der Beziehung zwischen klassifizierenden Variablen. Die Ergebnisse wurden als Mittelwert und Standardfehler des Mittelwertes (SEM) angegeben. Als statistisch signifikant galt ein  $p < 0,05$ . Zur Berechnung des cut-off-Wertes wurde der positiv prädiktive Wert, die area under the curve (AUC) sowie die Spezifität, Sensitivität und ROC (receiver-operator characteristics) verwendet.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientencharakteristika

Die Studie umfasst insgesamt 50 Patienten, von denen 20 Frauen und 30 Männer waren. Das entspricht einem Frauenanteil von 40% und einem Männeranteil von 60%. Das Durchschnittsalter der Stichprobe betrug  $57,9 \pm 2,3$  Jahre (Spannbereich: 23-83 Jahre). Der mittlere Body-Mass-Index lag bei  $29,9 \pm 1,1$  kg/m<sup>2</sup> (Spannbereich: 17,4-58,8 kg/m<sup>2</sup>).

Die akute Pankreatitis war in 20 Fällen (40%) auf bestehende Gallensteine zurückzuführen. In 13 Fällen (26%) war sie Folge eines Alkoholabusus und bei sieben Patienten (14%) durch eine endoskopisch-retrograde Cholangio-Pankreatikographie (ERCP) verursacht. Bei sechs Patienten (12%) entstanden die Beschwerden auf dem Boden einer metabolischen Störung, wobei in fünf Fällen eine Hypertriglyzeridämie bestand und in einem Fall eine akute Schwangerschaftsfettleber vorlag. Bei vier Patienten (8%) war die Erkrankung medikamentös-toxisch bedingt durch Drogen bzw. Azathioprin.

Der Mittelwert des APACHE II Scores betrug 12 Punkte (Minimum 0 Punkte, Maximum 45 Punkte). Eine Computertomographie erhielten 41 Patienten (82%). Diese hatten einen durchschnittlichen Balthazar Score von 4 Punkten (Minimum 1 Punkt, Maximum 5 Punkte). Das entspricht Stadium D. Bei neun Patienten (18%) war aufgrund des milden Krankheitsverlaufs keine Computertomographie nötig. In diesen Fällen erfolgte eine Sonographie des Abdomens.

Die mittleren Konzentrationen der Adipozytokine zeigen deutliche interindividuelle Unterschiede. Sie betrugen für Adiponektin  $10,5 \pm 0,6$  µg/ml (Spannbereich: 0,5-102,5 µg/ml) und für Resistin  $41,1 \pm 3,1$  ng/ml (Spannbereich: 1,2-413,6 ng/ml).

Acht Patienten (16%) erhielten eine Laparotomie und/oder eine CT-gesteuerte Drainage. Ebenfalls acht Patienten benötigten eine maschinelle Beatmung. In drei Fällen war vorübergehend eine Dialyse notwendig. Die durchschnittliche Hospitalisationsdauer lag bei  $25,7 \pm 4,2$  Tagen (Spannbereich: 2-176 Tage). Ihr Ende wurde durch eine Entlassung oder durch einen Exitus letalis definiert. Sechs Patienten verstarben. Das entspricht einer Letalität von 12%.

Die Basismerkmale der gesamten Studienpopulation sind in Tabelle 4 dargestellt.

Total n (%)	50 (100)
Frauen (%)	20 (40)
Männer (%)	30 (60)
Alter, Jahre (Mittelwert $\pm$ SEM; Spannbereich)	57.9 $\pm$ 2.3; 23 - 83
BMI, kg/m <sup>2</sup> (Mittelwert $\pm$ SEM; Spannbereich)	29.9 $\pm$ 1.1; 17.4 – 58.8
Adiponektin, $\mu$ g/ml (Mittelwert $\pm$ SEM; Spannbereich)	10.5 $\pm$ 0.6; 0.5 – 102.5
Resistin, ng/ml (Mittelwert $\pm$ SEM; Spannbereich)	41.1 $\pm$ 3.1; 1.2 – 413.6
Pathogenese (n=50)	
Gallensteine n (%)	20 (40)
Alkohol n (%)	13 (26)
ERCP n (%)	7 (14)
Metabolische Ursache n (%)	6 (12)
Toxische Ursache n (%)	4 (8)
Computertomographische Beurteilung (n=41)	
Balthazar-Score (Mittelwert; Spannbereich)	4.0 (1 - 5)
Klinische Beurteilung (n=50)	
Lethalität n (%)	6 (12)
APACHE II Score (Mittelwert; Spannbereich)	12; 0 - 45
Interventionen (n=50)	
Laparotomie/ CT-gesteuerte Drainage n (%)	8 (16)
Maschinelle Beatmung n (%)	8 (16)
Dialyse n (%)	3 (6)
Zeitraum bis zur Entlassung/ Tod, Tage (Mittelwert; Spannbereich)	25.7 $\pm$ 4.2; 2 - 176

*Tabelle 4: Basismerkmale der Studienpopulation*

number	patient	age	sex	BMI	CT	Balthazar	Schröder	Necrosis	Ranson	APACHE II	pathogenesis	death
1	KW	69	male	24.8	yes	1	1	1	3	16	ERCP	
2	SW	23	male	20.8	yes	5	4	2	1	8	toxic	
3	SM	34	male	32.7	yes	5	6	4	7	37	alcohol	+
4	SK	77	female	25.6	yes	5	6	4	4	13	toxic	
5	HJ	70	female	30.9	yes	5	5	3	3	10	gallstones	
6	RI	41	female	33.1	yes	3	6	1	5	15	ERCP	
7	NM	69	female	27.5	yes	4	5	2	4	12	gallstones	
8	MV	68	female	25.7	yes	5	7	4	3	14	gallstones	
9	FH	77	male	29.4	yes	4	3	1	5	8	gallstones	
10	ScK	74	male	25.6	yes	5	4	3	2	17	metabolic	
11	SK	43	female	25.0	yes	5	5	3	2	9	alcohol	
12	AJ	29	male	24.5	yes	3	2	1	0	4	alcohol	
13	MS	28	female	34.2	yes	5	6	4	4	10	metabolic	
14	LF	64	male	33.3	yes	3	4	3	3	10	alcohol	
15	OM	56	female	58.8	yes	3	5	1	6	20	gallstones	+
16	LR	72	female	42.5	yes	3	2	1	3	21	gallstones	
17	GA	62	female	28.3	yes	3	6	1	4	10	gallstones	
18	YI	31	male	40.2	yes	4	3	2	4	12	metabolic	
19	PF	79	male	37.4	yes	3	4	1	3	21	gallstones	
20	FS	64	female	35.4	yes	5	6	4	5	13	ERCP	
21	PJ	82	male	25.9	no	-	-	-	4	5	gallstones	
22	SH	53	male	25.4	no	-	-	-	1	5	gallstones	
23	ME	63	male	25.6	no	-	-	-	1	7	gallstones	
24	KJ	52	male	23.6	yes	1	2	1	0	12	gallstones	
25	SJ	37	male	26.2	yes	5	6	4	3	25	alcohol	

Vcdgmg"703<"Mnkpkuejg"wpf"ncdqtejgokuejg"Ogtmoucng"fgt"Uwvfkgprqrqwnvbkqp

number	patient	age	sex	BMI	CT	Balthazar	Schröder	Necrosis	Ranson	APACHE II	pathogenesis	death
26	MG	50	male	51.7	yes	5	6	4	8	43	metabolic	+
27	BR	39	male	29.4	yes	5	0	3	0	3	alcohol	
28	GB	83	female	32.1	yes	1	0	1	2	15	gallstones	
29	WJ	50	male	30.9	no	-	-	-	1	4	alcohol	
30	RJ	67	male	27.1	no	-	-	-	2	13	gallstones	
31	SL	65	male	19.4	yes	5	7	2	2	12	toxic	
32	HG	78	male	27.8	yes	5	6	2	4	8	metabolic	
33	KB	69	male	25.9	no	-	-	-	4	10	gallstones	
34	GG	67	female	17.4	yes	1	0	1	1	7	ERCP	
35	ET	30	female	31.9	no	-	-	-	0	0	toxic	
36	HM	38	male	22.1	yes	5	5	2	2	4	metabolic	
37	NC	63	female	28.3	yes	4	4	3	3	14	gallstones	
38	DB	48	female	24.4	yes	5	6	1	2	28	gallstones	
39	ZJ	74	female	41.6	yes	5	6	4	7	45	gallstones	+
40	KE	56	male	26.4	yes	5	6	2	4	4	alcohol	
41	GS	45	male	28.1	yes	1	0	1	0	9	gallstones	
42	SK	75	male	27.7	yes	5	6	2	1	14	ERCP	
43	ZRG	51	female	22.5	yes	5	7	2	4	26	alcohol	
44	PA	66	male	46.0	no	-	-	-	1	13	gallstones	
45	KM	53	male	29.7	no	1	0	1	1	14	ERCP	
46	KW	75	male	27.7	yes	5	7	3	4	26	ERCP	
47	DI	60	female	25.8	no	-	-	-	1	10	alcohol	
48	MH	67	male	34.7	yes	4	5	1	1	5	alcohol	
49	BG	68	male	27.8	yes	3	1	1	1	7	alcohol	
50	HA	42	male	27.7	yes	5	7	4	8	37	alcohol	+

Vcdgmg"704<"Mnkpkuejg"wpf"ncdqtejgo kuejg"Ogtm o cng"fgt"Uwvfkgprqrwnvcvkqap

### 3.2 Zusammenhang zwischen klinischem Schweregrad und Adipozytokinkonzentrationen

Ziel war es, einen möglichen Zusammenhang zwischen dem klinischen Schweregrad, erhoben anhand des APACHE II Scores, und der Resistin- bzw. Adiponektinkonzentration nachzuweisen.

Die klinische Bewertung des Schweregrades der akuten Pankreatitis mittels des APACHE II Scores ergab einen durchschnittlichen Wert von 12 Punkten (Tabelle 4).

Sechs Patienten starben. Das entspricht einer Letalität von 12% (Tabelle 4).

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen den Adipozytokinkonzentrationen am Aufnahmetag und dem APACHE II Score zu finden, wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt. In dieser zeigte sich eine positive ( $r=0.6$ ) und signifikante ( $p<0.001$ ) Korrelation zwischen der Serumresistin-konzentration und dem initialen APACHE II- Wert (Abbildung 3).

Der Adiponektinwert zum Zeitpunkt der Aufnahme hingegen korrelierte nicht mit dem klinischen Schweregrad .

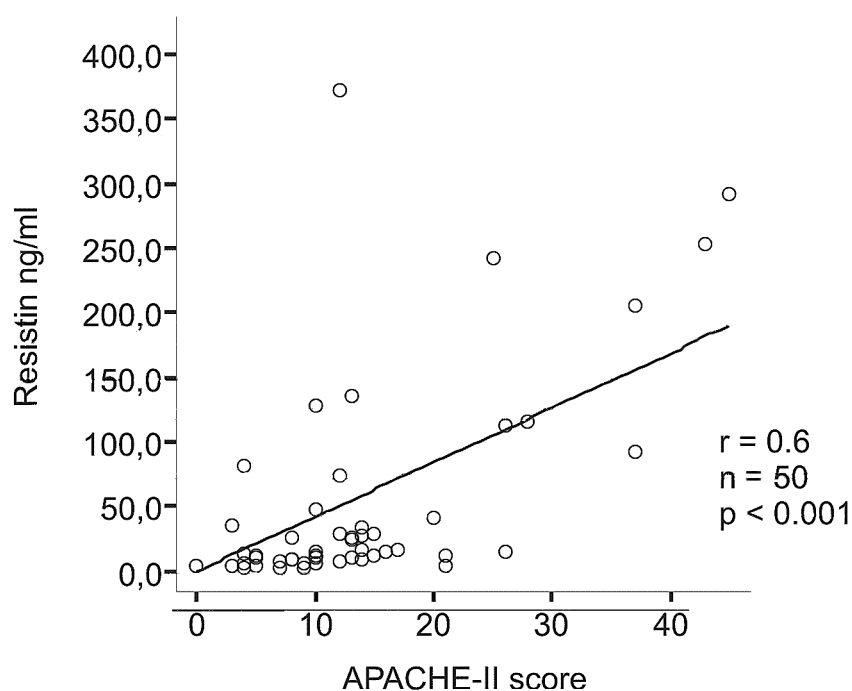


Abbildung 3: Korrelation zwischen der Resistinkonzentration am Aufnahmetag und dem klinischen APACHE II Score



### **3.3 Radiologische Einteilung der pankreatischen und peripankreatischen Nekrose mittels Balthazar Score**

Eine Computertomographie erhielten 41 Patienten des Studienkollektivs (Tabelle 4). Der aus diesen Aufnahmen ermittelte durchschnittliche Balthazar Score betrug 4 Punkte (Tabelle 4). Das entspricht Stadium D.

Ziel war es, einen möglichen Zusammenhang zwischen den mittleren Adipozytokinkonzentrationen und dem radiologischen Balthazar Score zu finden. Dazu wurden die Patienten anhand ihres Schweregrades in zwei Gruppen eingeteilt (Tabelle 6). Die Einteilung erfolgte ohne Trennung nach Alter und Geschlecht. Eine Gruppe enthielt Probanden mit einem Balthazar Score zwischen 1 und 3 und repräsentierte somit einen weniger schweren Verlauf der akuten Pankreatitis. Patienten mit einem Score von 4-5 bildeten die zweite Gruppe, die den schweren Verlauf widerspiegelte.

Eine andere Gruppe bestand aus neun Studienteilnehmern, bei denen aufgrund des milden Krankheitsverlaufs keine Computertomographie notwendig geworden war. Die Daten dieser Patienten wurden separat ausgewertet.

### **3.4 Zusammenhang zwischen den Adipozytokinkonzentrationen zum Zeitpunkt der Aufnahme und dem Balthazar Score**

Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme zeigten Patienten mit einem Balthazar Score 4-5 signifikant ( $p=0.03$ ) höhere Resistinwerte ( $66.3 \pm 16.3$  ng/ml) verglichen mit den Patienten, die einen niedrigeren Balthazar Score von 1-3 aufwiesen ( $39.5 \pm 25.8$  ng/ml) (Tabelle 6).

Im Gegensatz dazu konnte beim Vergleich der Adiponektinkonzentrationen am Aufnahmetag kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit höheren und niedrigeren Balthazar- Werten sowie der Gruppe mit mildem Krankheitsverlauf nachgewiesen werden (Tabelle 6).

	Balthazar Score 1-3	Balthazar Score 4-5	Signifikanz p	Milde Pankreatitis	Signifikanz p
Resistin ng/ml (mean $\pm$ SEM)	39.5 $\pm$ 25.8*	66.3 $\pm$ 16.3*	p= 0.03*	35.9 $\pm$ 18.2°	nicht signifikant °
Adiponektin $\mu$ g/ml (mean $\pm$ SEM)	12.1 $\pm$ 2.9*	10.6 $\pm$ 3.8*	nicht signifikant *	9.9 $\pm$ 2.7°	nicht signifikant °

\* Balthazar Score 1-3 vs. Balthazar Score 4-5

° Balthazar Score 4-5 vs. Milde Pankreatitis (kein CT)

Tabelle 6: Zusammenhang zwischen Adipozytokinkonzentrationen (n=50) und radiologischem Balthazar Score bei 41 Patienten mit akuter nekrotisierender Pankreatitis (mit CT) und 9 Patienten mit milder Pankreatitis (ohne CT)

### 3.5 Resistin als Prädiktor von pankreatischen und extrapankreatischen Nekrosen

Dieser Studie lag die Hypothese zugrunde, dass Resistin am Tag 1 des stationären Aufenthaltes als positiv prädiktiver Marker für pankreatische und extrapankreatische Nekrosen dienen kann. Um diese Vermutung zu bestätigen, wurden die Daten mit Hilfe der ROC-Analyse (receiver-operator characteristics) ausgewertet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 wiedergegeben. Wie darin beschrieben, ist die Resistinkonzentration des Aufnahmetages als positiv prädiktiver Wert geeignet, um Patienten mit einem Balthazar Score >3 (schwerwiegender Verlauf der Pankreatitis) zu identifizieren. Die in einem Diagramm dargestellte Abhängigkeit der Sensitivität von (1-Spezifität) ergibt eine AUC (area under the curve) von 0.7 und ist mit p= 0.01 als signifikant anzusehen.

Weitere statistische Berechnungen ergaben, dass ein Resistin cut-off-level von 11.9 ng/ml einen positiv prädiktiven Wert von 75% hinsichtlich der Vorhersage eines Balthazar Score >3 darstellt. Die Sensitivität liegt bei 74% und die Spezifität bei 60%.

Resistin am Aufnahme- tag	Sensitivität	Spezifität	AUC	Asymptotische Signifikanz	PPV	Cut-off-level
Balthazar Score >3	74%	60%	0.7	p=0.01	75%	11.9 ng/ml

Tabelle 7: Sensitivität, Spezifität, area under the curve (AUC), positive predictive value (PPV), cut-off-level und asymptotische Signifikanz der Resistinkonzentration am Aufnahmetag bezüglich der Vorhersagekraft eines Balthazar Scores >3

### 3.6 Resistin als Prädiktor für den klinischen Verlauf und Komplikationen

Die Daten der Studienpopulation wurden auch hinsichtlich der Frage nach Interventionen ausgewertet. Interventionen waren definiert als maschinelle Beatmung, Dialyse, Laparotomie und/oder CT-gesteuerte Drainage. Es zeigte sich, dass in acht Fällen (16%) eine Laparotomie und/oder die Anlage einer CT-gesteuerten Drainage durchgeführt werden musste. Ebenfalls acht Patienten (16%) wurden respiratorisch instabil, so dass sie maschinell unterstützt beatmet werden mussten. Eine zunehmende Verschlechterung der Nierenfunktion führte bei drei Patienten (6%) zur Notwendigkeit der vorübergehenden Durchführung einer Dialyse (Tabelle 4).

Tabelle 8 stellt den Zusammenhang zwischen Resistin am Aufnahmetag bzw. dem 10-Tages-Mittelwert und stattgefundenen Interventionen dar. Die Datenanalyse zeigte, dass bei Patienten, die im Rahmen ihres stationären Aufenthaltes eine oder mehrere Interventionen erhielten, ein deutlich höherer ( $p = 0.001$ ) Resistinspiegel am Tag 1 nachzuweisen war als bei denen ohne Intervention ( $85.5 \pm 21.5$  ng/ml vs.  $34.3 \pm 13.1$  ng/ml). Auch der 10-Tagesmittelwert der Resistinkonzentration war bei Patienten mit einer oder mehreren Interventionen signifikant erhöht ( $p < 0.001$ ).

Resistin (mean $\pm$ SEM)	Intervention	Keine Intervention	Signifikanz p
Resistin Tag 1 (ng/ml)	$85.5 \pm 21.5^{\circ}$	$34.3 \pm 13.1^{\circ}$	$p=0.001$
Resistin 10- Tagesmittelwert (ng/ml)	$68.4 \pm 15.7^d$	$18.4 \pm 3.5^d$	$p<0.001$

<sup>°</sup> Notwendigkeit von Interventionen ( $>1$ ) vs. keine Notwendigkeit von Interventionen, berechnet für die Resistinkonzentration am Aufnahmetag

<sup>d</sup> Notwendigkeit von Interventionen ( $>1$ ) vs. keine Notwendigkeit von Interventionen, berechnet für den 10-Tagesmittelwert der Resistinkonzentrationen

Tabelle 8: Zusammenhang zwischen der Resistinkonzentration am Aufnahmetag bzw. des 10-Tagesmittelwertes und der Notwendigkeit von Interventionen (CT-gesteuerte Drainage, maschinelle Beatmung, Dialyse, Laparotomie) bei 50 Patienten mit akuter Pankreatitis

## 4 Allgemeine Diskussion

### 4.1 Pathogenese der akuten Pankreatitis

In entwickelten Ländern sind Gallensteine und Alkoholabusus die beiden häufigsten Ursachen für eine akute Pankreatitis [11]. 70 bis 80% der Fälle sind so erklärbar [10].

Schon 1856 nahm Claude Bernard an, dass Gallereflux in den Pankreasgang eine akute Pankreatitis fördere [11]. 1901 postulierte Eugene Opie schließlich, dass Gallensteine im Ductus Choledochus sogar die Hauptursache darstellen [12].

Nicht selten ist die Erhöhung der Viskosität der Galle, sogenannter sludge, der Grund für Pankreatitiden unklarer Genese [13]. Durch Kalzium- und Cholesterineinschlüsse in die Galle wird diese zähflüssiger und prädisponiert zur Stase. Die daraus folgende Abflussbehinderung führt zur Druckerhöhung im Gangsystem und schließlich zur Entzündung. Ebenso kann Mukus, der von einem Tumor produziert wird und auch ein Tumor selbst den Gallengang verlegen und so über eine Druckerhöhung eine Entzündung des Pankreas induzieren [14].

Weiterhin können Pankreatitiden als Komplikation einer Endoskopisch-retrograden Cholangiopankreatikografie (ERCP) auftreten. In 35- 70% der Fälle wird nach dieser Untersuchung eine asymptomatische Hyperamylasämie festgestellt [15]. Junge, weibliche Patientinnen, bei denen mehrere Versuche nötig sind, die Papille zu sondieren, haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis [15].

Kontrovers diskutiert wird die Theorie, ob ein Pankreas divisum ein Auslöser sein kann. Durch die fehlende Verschmelzung des vorderen und hinteren Ganganteils kommt es zu einer stenosierte Papilla minor [16]. Ein inadäquater Sekretabfluss und Stau sind die Folge. Auch hier würde die intraduktale Druckerhöhung in einer Entzündung des Organs resultieren.

Eine Hyperkalzämie, Hyperlipidämie, Traumata und Medikamente, zum Beispiel Azathioprin und Valproinsäure, können ebenfalls eine akute Pankreatitis auslösen [17]. Auch Bakterien, Parasiten und Viren werden als Grund angenommen, wie z.B. das Mumpsvirus [17].

Bei rezidivierenden Episoden einer akuten Pankreatitis kann eventuell eine genetische Mutation vorliegen [18]. Das SPINK1-Gen (Serin Protease Inhibitor Kazal Typ 1), das CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) und das PRSS1-Gen (kationisches Trypsinogen) können betroffen sein [18]. Diese autosomal-dominante Form der akuten Pankreatitis ist jedoch eher selten [18]. Liegt eine Mutation vor, so handelt es sich zum Beispiel um eine gain-of-function Mutation des PRSS1-Gens. Eine vorzeitige Trypsinaktivierung oder Autolyse wird dadurch initiiert. In Familien mit diesen Mutationen entwickeln 60- 80% der Angehörigen eine akute Pankreatitis

[18].

Es scheint aber sehr wahrscheinlich, dass eine Kombination aus genetischer Prädisposition und äußeren Faktoren für die Entstehung einer akuten Pankreatitis entscheidend ist.

## **4.2 Pathophysiologie der akuten Pankreatitis und der peripankreatischen Nekrose**

Die Pathophysiologie der akuten Pankreatitis ist im Detail noch unzureichend geklärt. Das liegt unter anderem daran, dass das Organ mittels einer Bildgebung nicht leicht darstellbar ist, es einer genaueren Untersuchung aufgrund seiner retroperitonealen Lage nur schwer zugänglich ist und Biopsien zurückhaltend durchgeführt werden wegen der Gefahr Pankreatitiden oder Fisteln hervorzurufen.

Im Wesentlichen stehen unabhängig von der Ätiologie eine Pankreasgangobstruktion [13, 14] und eine vorzeitige Trypsinaktivierung mit konsekutiver Autodigestion durch fehlende Trypsininhibitoren im Vordergrund [18]. Die Gangobstruktion kann durch Gallensteine, sludge oder einen Tumor verursacht sein und so zu einer Druckerhöhung führen [13]. Eine zusätzliche Hyperstimulation des Pankreas sorgt dann für ein Ansteigen des Kalziums in den apikalen Bereichen der Azinuszellen, in denen die Zymogengranula gespeichert werden [19]. Eine andere Ursache für ein erhöhtes Kalzium ist der Kontakt der luminalen Seite der Azinuszellen mit Gallensäuren [20]. Die Rolle der Hyperkalzämie bei der Entstehung einer akuten Pankreatitis kann anhand des molekularen Aufbaus des Trypsins erklärt werden.

Trypsin ist eine Serinprotease, bestehend aus zwei Proteindomänen. Eine Seitenkette verbindet diese beiden Domänen miteinander und bildet gleichzeitig den Angriffspunkt für andere Trypsinmoleküle. Durch deren Kontakt wird die Autolyse des ersten Trypsins gestartet. In der Nähe der Seitenkette befindet sich eine Kalzium-bindende Tasche. Da die Seitenkette flexibel ist, kann sie sich der Tasche annähern. Wenn diese aufgrund eines hohen Kalziumspiegels besetzt ist, wird der Zugang eines anderen Trypsins und somit eine Autolyse erschwert [18]. Hohe Kalziumspiegel, wie z. B. im Pankreasgang, verhindern also eine Autolyse des Trypsins. Dies wurde von Colomb et al. in vitro und von Frick et al. in vivo nachgewiesen [21, 22]. Niedrige Konzentrationen, wie sie in Azinuszellen vorkommen, begünstigen eine Selbstzerstörung des Trypsins, wohl damit es im Falle einer vorzeitigen Aktivierung nicht die Zellen schädigt.

Bei einer akuten Pankreatitis ist aber dieser Schutzmechanismus gestört, denn durch eine Hyperstimulation des Organs steigt der intraazinäre Kalziumgehalt, Trypsin zerstört sich nicht selbst und die Autodigestion beginnt [18].

Neben diesem kalziumgesteuerten Schutzmechanismus gibt es noch eine Reihe anderer. So wird Trypsin zunächst als inaktives Zymogen sezerniert. Eventuell doch vorzeitig aktivierte Enzymmoleküle im Pankreasgang werden durch Inhibitoren, wie den pancreatic secretory trypsin inhibitor SPINK1, unschädlich gemacht. Des Weiteren wird der Ductus gespült, um eine schnelle Beseitigung der Zymogene zu gewährleisten. Hierbei spielt das CFTR-Gen eine nicht unwesentliche Rolle [18]. So wird verständlich, warum Mukoviszidosepatienten mit einer CFTR-Genmutation gehäuft unter Pankreatitiden leiden.

Das oft beobachtete Parenchymödem wird durch die Matrix Metalloproteinase-9 verursacht, welche die Gefäßendothelbasalmembran zerstört und so die Permeabilität erhöht [23]. Vasoaktive Mediatoren, wie Phospholipase A2 und Endothelin-1, Lysozyme, reaktive Sauerstoffverbindungen und durch Mikrozirkulationsstörung bedingte Ischämien führen schließlich zu einer Pankreasnekrose [24].

Laut Gorelick beruht der Pathomechanismus bei der Alkohol-induzierten Form der Erkrankung möglicherweise auf einer Sensibilisierung der Azinuszellen für Cholezystokinin [10]. Die Stimulation des Cholezystokinin regt dann eine vermehrte Pankreasenzymsekretion an.

Eine adäquate und effiziente Immunreaktion, die in diesem Stadium der Erkrankung enorm wichtig wäre, wird zu Beginn der akuten Pankreatitis jedoch häufig durch oxidativen Stress und oben erwähnte Zytokinämie behindert [18].

### 4.3 Klinik der akuten Pankreatitis

Die Symptome einer akuten Pankreatitis treten oft nach fettreichem Essen oder Alkoholgenuss auf. Typischerweise stellen sie sich als gürtelförmige in den Rücken ausstrahlende Oberbauchschmerzen dar, welche in 90% der Fälle plötzlich einsetzen [24]. Eventuell tritt eine Besserung im Sitzen oder Kauern ein [24]. Zu Beginn sind die Schmerzen meist auf die beschriebenen Areale beschränkt. Später können sie das gesamte Abdomen betreffen, wahrscheinlich durch die Ausbreitung des Entzündungsexsudats [4]. Eine schmerzlose Pankreatitis ist sehr selten und macht sich dann durch Kreislaufsymptome bis zum Schock oder Zeichen einer respiratorischen oder renalen Insuffizienz bemerkbar [4].

Bei der Palpation des Abdomens fällt eine gummiartige Konsistenz auf [25].

85% der Patienten leiden ferner unter Übelkeit und Erbrechen, welche schmerzbedingt sind oder durch eine Kompression des Magens hervorgerufen werden. Die Kompression wiederum ist durch ein Pankreasödem oder Flüssigkeitsansammlungen in der Bursa omentalis verursacht [4].

Fieber ist ein weiteres Symptom, welches häufig beobachtet wird [24].

Selten hingegen tritt eine Hämatemesis oder Meläna auf. Diese können Zeichen einer gastrointestinalen Blutung sein, die aufgrund einer Verbrauchskoagulopathie entsteht oder durch eine Magen- bzw. Darmwandnekrose bedingt ist [4].

Bei der Untersuchung des Patienten können Hautzeichen auffallen, die oft Ausdruck einer ausgeprägten Pankreasnekrose sind und mit einer Mortalität von 30% einhergehen [24]. Es handelt sich um bräunlich-grüne Verfärbungen am Bauchnabel (Cullen-Zeichen) bzw. im Flankenbereich (Grey-Turner-Zeichen) [4]. Sie sollen Ausdruck von Extravasaten sein, die sich vom Pankreas bis in den Rücken und zum Nabel ziehen [4].

Bei zu spät begonnenen bzw. unzureichenden therapeutischen Maßnahmen können sich rasch Komplikationen entwickeln. Lokal entstehen oft Nekrosen, Abszesse oder Pseudozysten, welche jeweils steril oder infiziert sein können [4]. Vor allem durch die entzündlich bedingte Pankreasschwellung beobachtet man Stenosen des Ductus choledochus, des Duodenum und des Colons [4]. Bei einer nekrotisierenden Pankreatitis ist ein paralytischer Ileus sehr häufig [4].

Im Rahmen der systemischen Entzündungsreaktion, die im Körper stattfindet, kommt es zu massiven Flüssigkeitsverlusten [24]. Deshalb ist eine ausreichende Volumensubstitution essenziell. Andernfalls entsteht ein intravasaler Volumenmangel mit der Gefahr des Kreislaufschocks. Eine renale oder respiratorische Insuffizienz können ebenso auftreten [4].

Selten sieht man Perikardergüsse, Herzbeuteltamponaden, Dünndarm- oder Milzinfarkte [26].

#### 4.4 Laborchemische Parameter

Es gibt eine Reihe laborchemisch messbarer Marker, die zur Diagnosestellung oder Verlaufsbeobachtung der akuten Pankreatitis einsetzbar sind, jedoch haben fast alle gewisse Nachteile und sind somit nur bedingt nutzbar.

Ein idealer Parameter müsste pankreasspezifisch und nekrosespezifisch, preiswert, frühzeitig und einfach messbar sein. Die Serumkonzentration müsste mit dem Schweregrad der Erkrankung korrelieren.

Der Hämatokrit erfüllt einige dieser Kriterien. Er ist ein leicht zu messender, frühzeitig nutzbarer und preiswerter Parameter, dessen prognostischer Nutzen bei stationärer Aufnahme vergleichbar ist mit dem des Ranson oder APACHE II Scores nach 48 Stunden [24]. Es ist aber umstritten, ob sich die Hämatokritkonzentration bei milder und schwerer Pankreatitis signifikant unterscheidet [24].

Auch bei der Kalziumkonzentration kann man Veränderungen bei einer akuten Pankreatitis beobachten. So kommt es bei der durch Pankreasenzyme verursachten Lipolyse zur Freisetzung von Fettsäuren [4]. Diese verbinden sich aufgrund bestimmter biochemischer Eigenschaften mit Kalziumionen und bilden Kalkseifen [4]. Eine Hypokalzämie ist die Folge.

Zytokine sind als laborchemische Marker grundsätzlich gut geeignet, da sie eine wesentliche Rolle in der Pathogenese der akuten Pankreatitis spielen.

Interleukin-6 (IL-6), ein wichtiges Zytokin, um die Produktion von Akut-Phase-Proteinen anzuregen, kann im Urin oder Serum nachgewiesen werden. Allerdings wird es peripher sehr schnell wieder abgebaut [27]. Der Vorteil dieses Markers liegt darin, dass er schon am ersten Tag leichte Fälle von schwerwiegenden Fällen unterscheiden kann [27]. Beträgt IL-6 zu diesem Zeitpunkt  $\geq 1000$  pg/ml, spricht das für ein erhöhtes Letalitätsrisiko [28]. Zudem erreicht IL-6 sein Maximum bereits am ersten oder zweiten Tag [27]. Bei der Differenzierung zwischen sterilen und infizierten Nekrosen ist IL-6 nur bedingt brauchbar, da es in beiden Fällen ansteigt, wenn auch etwas mehr bei Letztgenanntem [29].

Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ist ein von Makrophagen gebildetes Zytokin, welches u.a. an der Antwort eines Organismus auf Entzündungsreaktionen beteiligt ist. Seine Aussagekraft hinsichtlich des Schweregrades ist allerdings umstritten. So gibt es Studien, die eine Korrelation zwischen TNF- $\alpha$  und dem Schweregrad einer Pankreatitis zeigen [30]. Andere Studien konnten keinen Zusammenhang nachweisen [31].

Selbst wenn man IL-6 oder TNF- $\alpha$  einsetzen könnte, um zwischen einer milden und einer schweren Pankreatitis zu unterscheiden, bliebe immer noch die Frage offen, ob die Parameter frühzeitig geeignet wären, Patienten mit einem erhöhten Risiko für infizierte Nekrosen bzw. das Ausmaß der



Nekrosen zu identifizieren [29].

Procalcitonin (PCT) ist ein Marker, der in der ersten Woche einer infizierten Nekrose erhöht ist. Ab einem cut-off von 1.8 ng/mL korreliert die Serumkonzentration mit dem Ausmaß einer infizierten Nekrose [29]. Allerdings ist PCT ein nur unspezifischer Parameter für eine Infektion.

Das C-reaktive Protein (CRP) ist ein Akut-Phase-Protein der Leber und wird IL-6-abhängig produziert [27]. Deshalb erreicht es sein Serummaximum gewöhnlich nicht vor dem dritten Tag nach Symptombeginn [27]. Allerdings kann man schon innerhalb der ersten 24 Stunden zwischen einem milden und einem schweren Krankheitsverlauf unterscheiden [24]. Der cut-off hierfür beträgt 110 mg/L [32]. Obwohl die CRP-Konzentration zu Beginn einer Nekrosebildung ansteigt, ist eine Differenzierung zwischen einer infizierten und sterilen Nekrose mittels CRP nicht möglich [24]. Der wohl größte Vorteil der CRP-Bestimmung ist die nahezu universelle Verfügbarkeit.

Alle genannten Entzündungsparameter haben einige wesentliche Nachteile. Erstens sind ihre Serumkonzentrationen oft nicht zu Beginn einer Pankreatitis nachweisbar bzw. steigen erst spät an. Zweitens sind sie nicht spezifisch für eine akute Pankreatitis oder gar für eine peripankreatische Nekrose [27].

Des weiteren gibt es Marker, die eine Trypsinogenaktivierung anzeigen und deshalb geeignet sind, in der Diagnostik eingesetzt zu werden. Trypsin-alpha-1-Protease-Inhibitor-Konzentrationen steigen innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden an und korrelieren dabei mit dem Schweregrad der Erkrankung [33, 34]. Hohe Serumlevel können aber auch auf ein perforiertes Ulkus ventriculi oder eine gestörte gastrointestinale Barriere hinweisen [35].

Ein zweites Beispiel ist das Trypsinogen activation peptide (TAP), welches bei der Trypsinogenaktivierung abgespalten wird [27]. Seine Konzentration steigt ebenfalls früh an, jedoch ist der Nachweis noch nicht weit verbreitet [36].

Zur dritten Gruppe der laborchemischen Parameter gehören Amylase, Lipase und Trypsinogen 2. Diese Enzyme sind zwar schnell und einfach messbar, aber mehr zur Diagnosestellung als zur Prognoseabschätzung geeignet, da ihre Konzentrationen, bis auf Trypsinogen 2, nicht mit dem Schweregrad korrelieren [27]. Die Nachteile der Amylase sind die vielfältigen Ursachen für eine Enzymerhöhung, wie z.B. ein Nierenversagen, Herzinfarkt oder Ovarialkarzinom [24]. Ebenfalls ist bei 50% der chirurgischen Intensivpatienten die Amylase erhöht [24]. Auch können niedrige Serumwerte detektiert werden, obwohl eine schwerwiegende Erkrankung vorliegt [4]. Bei alkohol-induzierter oder hypertriglyzeridämie-bedingter Pankreatitis ist die Amylase sogar in 30% der Fälle im Normbereich [24].

Die Lipase ist zwar pankreasspezifischer als die Amylase, aber auch hier gibt es einige andere Gründe für eine Erhöhung, z.B. ein Mesenterialinfarkt oder eine Darmobstruktion [24]. Bei einer

Lipaseerhöhung über dem dreifachen der Norm können die meisten nicht-pankreatischen Ursachen allerdings ausgeschlossen werden [37]. Die Konzentration steigt normalerweise vier bis acht Stunden nach Symptombeginn, erreicht ihr Maximum nach 24 Stunden und liegt wieder im Normbereich nach acht bis vierzehn Tagen [38]. Wie bereits erwähnt, ist der Zusammenhang zwischen der Konzentration und dem Schweregrad der Erkrankung so unzureichend wie bei der Amylase [27].

#### **4.5 CT-basierter Balthazar Score**

1985 entwickelten Balthazar und Ranson einen Computertomographie-basierten Score zur Einteilung des Schweregrades einer akuten Pankreatitis und zur Abschätzung des Risikos für Infektionskomplikationen [39].

Anhand von computertomographischen Aufnahmen werden das Pankreas sowie umgebende Strukturen hinsichtlich Entzündung und Flüssigkeitsansammlung beurteilt und die Ergebnisse in fünf zuvor festgelegte Stadien A - E eingeteilt [39]. Diese Stadien entsprechen den Punkten 1 - 5, wobei Stadium A einem Punkt entspricht und Stadium E fünf Punkten [39]. So können pankreatische und peripankreatische Nekrosen quantifiziert werden.

Stadium A bedeutet, dass ein normales Pankreas vorliegt. Stadium B beinhaltet eine Entzündung, die die Organgrenzen jedoch noch nicht überschreitet, im Gegensatz zu Stadium C, bei dem eine Beteiligung des peripankreatischen Fettgewebes vorliegt. Stadium D entspricht B und C mit einer zusätzlichen Flüssigkeitsansammlung. Stadium E enthält mehrere Flüssigkeitsansammlungen [39].

Ein Vorteil dieses Scores besteht in der Möglichkeit Patienten mit einem schwerwiegenden Erkrankungsverlauf herauszufiltern. Diese finden sich in der Klassifikation von Balthazar im Stadium D oder E wieder. In einer von Balthazar durchgeführten Studie konnte für Stadium D und E ein Letalitätsrisiko von 14% und ein Komplikationsrisiko von 54% nachgewiesen werden [39]. Patienten der Stadien A - C hingegen wiesen ein Letalitätsrisiko von 0% und ein Komplikationsrisiko von 4% auf [39].

Der Nachteil des Balthazar Scores ist die Tatsache, dass er pankreatische Nekrosen nicht mit hinreichender Genauigkeit beurteilen kann [9]. Dies ist jedoch ein überaus wichtiger Aspekt bei der Entscheidung über die Vorgehensweise bzw. die Therapie eines Patienten mit akuter Pankreatitis. Mit der Weiterentwicklung der computertomographischen Diagnostik im Laufe der Zeit wurden Methoden entwickelt, mit denen ausgeprägte bzw. kleine pankreatische Nekrosen mit einer Sensitivität von 100% bzw. 50% und einer Spezifität von 100% detektiert werden können [40]. Außerdem kann das Ausmaß der Nekrosen quantifiziert werden. Dafür gibt es die Kategorien <30%, 30%-50% oder >50% des Pankreas [39]. Abhängig vom Ausmaß der Nekrose entspricht das 2, 4 oder 6 Punkten zusätzlich zu denen des eigentlichen Balthazar Scores [39].

#### **4.6 Klinischer APACHE II Score**

Beim APACHE II Score handelt es sich um einen Score der Intensivmedizin, um die Intensivpflichtigkeit eines Patienten zu ermitteln. Dabei werden zwölf klinisch und laborchemisch erhobene Parameter sowie das Alter, Wert der Glasgow-Coma-Scale (GCS) und eventuell bestehende chronische Erkrankungen einem Punktwert zugeordnet und addiert. Eine hohe Summe korreliert mit einer schweren Form der Erkrankung, der Notwendigkeit intensivmedizinischer Betreuung und einer hohen Morbidität und Mortalität [9]. Ab einem Wert größer 8 spricht man laut Atlanta-Klassifikation von einer schweren Pankreatitis [41]. Die Wahrscheinlichkeit für eine richtige Beurteilung des Schweregrades anhand diese Scores am Aufnahmetag beträgt 75% [9].

Der Vorteil des Scores liegt in der Möglichkeit der Verlaufsbeobachtung des Patienten und der Möglichkeit die Therapieeffizienz zu beurteilen. Allerdings ist die Berechnung aufwendig und so im klinischen Alltag nur bedingt praktikabel. Des Weiteren kann eine ausreichende Prognose hinsichtlich der Schwere der Erkrankung nicht vor dem dritten Tag getroffen werden, da die Sensitivität für die Vorhersage eines schweren Verlaufs am Aufnahmetag bei lediglich 36% liegt [42]. Die Differenzierung zwischen einer nekrotischen und einer interstitiellen Form der Pankreatitis ist aufgrund einer Sensitivität von 56% und einer Spezifität von 72% ebenfalls nicht zuverlässig möglich [9]. Ein weiterer Nachteil des APACHE II Scores ist die Tatsache, dass der Body-Mass-Index nicht in die Berechnung mit eingeht, obwohl bekannt ist, dass eine Adipositas wesentlich zu Komplikationen bei einer akuten Pankreatitis beiträgt und mit einer erhöhten Letalität einhergeht [43].

#### **4.7 Die Rolle der Nekrose**

Hauptprognosefaktor für eine akute Pankreatitis stellen Pankreasnekrosen und deren Komplikationen dar [32]. Aber vor allem extrapankreatische Nekrosen spielen eine bedeutende Rolle hinsichtlich des Krankheitsverlaufs [32]. Bei Anwesenheit einer Pankreasnekrose beträgt die Letalität der akuten Pankreatitis 10%-23%, währenddessen sie <1% ist, wenn keine Nekrose besteht [7]. Außerdem treten fast alle lebensbedrohlichen Komplikationen, wie z.B. ein Multiorganversagen, bei nekrotisierenden Pankreatitiden auf [9].

Die Entstehung von Nekrosen kann man wie folgt erklären. Die inadäquate Aktivierung proteolytischer Enzyme, vor allem des Trypsins, in den Pankreaszellen schädigen diese indem sie weitere Enzyme aktivieren, wie z.B. Phospholipase und Elastase. Dadurch kommt es zur Neutrophilenimmigration und Freisetzung proinflammatorischer Zytokine (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ). Des

Weiteren zeigten Studien, dass in den ersten 30 Minuten einer akuten Pankreatitisepisode vermehrt vasoaktive und toxische Mediatoren in das Blut abgegeben werden [7]. Die so entstehende Mikrozirkulationsstörung, die Ischämie sowie die aktivierten Proteasen führen vor allem in der ersten Krankheitswoche zu Parenchymnekrosen, die Azinus-, Insel- und Pankreasgangzellen wie auch interstitielles Fettgewebe betreffen [44]. Aber auch im retroperitonealen Fettgewebe finden sich durch ähnliche Pathomechanismen verursachte nekrotisierende Vaskulitiden, Hämorrhagien und Nekrosen [7]. Freigesetzte Lipase verursacht vor allem peripankreatische Fettgewebsnekrosen [9], indem es das Fettgewebe andaut. Daraufhin werden viele Monozyten aktiviert, sodass das Fettgewebe entzündlich infiltriert und später auch nekrotisch wird [7]. Die so untergehenden Adipozyten setzen das Adipozytokin Resistin frei, das unter anderem für metabolische und inflammatorische Veränderungen bei einer akuten Pankreatitis mitverantwortlich ist [82]. Resistin wird jedoch nicht nur aus den zerfallenden Fettzellen frei, sondern auch aus den das Fettgewebe infiltrierenden Monozyten [82]. Diese exprimieren sogar in höherem Maße Resistin als dies die Adipozyten tun. Die peripankreatische Fettgewebsnekrose besteht also aus defekten Adipozyten und eingewanderten Monozyten und beide Zellarten setzen Resistin frei. Daher vermuten wir, dass Resistin als Marker für die Monozyteninfiltration in das Fettgewebe, die konsekutive Entzündung und schließlich für das Ausmaß der peripankreatischen Fettgewebsnekrose sehr gut geeignet ist.

1990 fand Balthazar einen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß von Nekrosen und der Hospitalisationsdauer, der Entwicklung von Komplikationen und dem Tod des Patienten [45]. Ist die Nekrose  $\leq 30\%$ , beträgt die Letalität 0% und die Komplikationsrate bis zu 48% [45]. Bei einer Nekrose  $\geq 30\%$  liegt die Letalität bei 29% und das Risiko für Komplikationen bei 94% [45].

Auch die Lokalisation einer Nekrose ist entscheidend. So geht eine Pankreaskopfnekrose mit einem höheren Komplikationsrisiko einher als eine Pankreasschwanznekrose [46].

Die Atlanta Klassifikation definiert eine infizierte Nekrose als eine fokale oder diffuse Bakterienansammlung in intra- oder extrapankreatischem Gewebe [2]. Dies tritt oft nach der dritten Woche ein. Dann wandern Bakterien vor allem aus dem Darm und der Galle sowie aktivierte Makrophagen ein [47]. So lässt sich erklären, dass die Nekrosen am Anfang der Erkrankung steril und erst später infiziert sind [48]. Die Inzidenz einer Infektion bei akuter Pankreatitis beträgt normalerweise nicht mehr als 10% [49]. Hat sich aber schon eine Nekrose gebildet, liegt die Infektionswahrscheinlichkeit bei 80% [50]. Doch nicht nur allein die Anwesenheit einer Nekrose spielt eine Rolle. Das Infektionsrisiko steigt auch mit deren Ausmaß. Bei einer Nekrose  $\geq 30\%$  bekommen 30- 40% der Patienten eine Infektion [23]. Beträgt die Nekrose  $>50\%$  sind sogar 70% infiziert [51]. Die infizierten Nekrosen sind der wichtigste Grund für die hohe Komplikationsrate und Letalität der schweren akuten Pankreatitis [52]. Nimmt eine infizierte Nekrose  $>50\%$  des

Pankreas ein, muss mit einer Letalität von 67% gerechnet werden [7].

#### **4.8 Das Fettgewebe als endokrine Drüse**

Der größte Anteil des Fettgewebes im menschlichen Körper ist weißes Fettgewebe. Dieses besteht aus Adipozyten, die von lockerem Bindegewebe, Gefäßen, Nerven, Makrophagen, Fibroblasten und Adipozytenvorläuferzellen umgeben sind. Es kommt vor allem subkutan und intraabdominell vor [53].

Gut erforscht ist die passive Rolle des Fettgewebes bei der Energiehomöostase. Die Adipozyten enthalten Zellorganellen, sogenannte Fetttröpfchen, in denen Cholesterinester und Triglyzeride gespeichert werden. Die Größe der Fetttröpfchen variiert stark in Abhängigkeit von der Speichermenge. Somit kann auch die Größe der Fettzelle zwischen 25 und 250 µm schwanken [54]. Während einer Mahlzeit steigen die Blutkonzentrationen von Glucose und Fetten an und stimulieren die Triglyzeridbildung und -speicherung im weißen Fettgewebe [53]. Konsekutiv steigt die Insulinkonzentration. Wenn in der darauf folgenden Fastenperiode der Insulinspiegel sinkt, wird die Lipolyse sowie der Glykogenabbau angeregt. Die so entstehenden Fettsäuren werden vom Muskel und der Leber oxidiert und die anfallenden Ketonkörper werden vom Gehirn und peripheren Organen als Energiequelle genutzt [53].

Das Fettgewebe besitzt aber auch vielfältige andere aktive Funktionen. So reagiert es auf neuronale, nutritive und hormonale Signale, indem es Adipokine freisetzt. Diese beeinflussen Ernährung, Thermogenese, das Immunsystem und neuroendokrine Funktionen [53]. 1989 wurde erstmals die endokrine Funktion des Fettgewebes beschrieben. Damals entdeckten Cook et al., dass Adipsin, eine Serinprotease, ausschließlich von Adipozyten produziert wird [55]. In den darauf folgenden Jahren wurden weitere Adipokine gefunden, wie zum Beispiel Adiponektin, Resistin, Leptin, Serum Amyloid A3, Omentin und Visfatin [54]. Neben diesen metabolisch relevanten Zytokinen, gibt es auch eine Reihe weiterer Botenstoffe, die andere Aufgaben besitzen. TNF- $\alpha$ , IL-6, Komplementfaktor C3, Monozyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), Vascular endothelial growth factor (VEGF) und Angiotensinogen II werden unter anderem auch von Adipozyten sezerniert.

Die Adipokinfreisetzung wird wesentlich durch reaktive Sauerstoffmoleküle, die bei oxidativem Stress frei werden, verursacht [56]. Der Stress wiederum kann während der Adipozytendifferenzierung entstehen. Wenn ein Mensch seinem Körper zu viel Energie zuführt, kommt es durch Adipozytendifferenzierung zur Hyperplasie und Hypertrophie des Fettgewebes. Um die zunehmenden Adipozyten nicht in ihrer Ausbreitung zu behindern, muss die extrazelluläre

Matrix, vor allem das Fibronektin, teilweise abgebaut werden [57]. Dies geschieht durch die Adipozyten selbst durch Produktion verschiedener Enzyme, z.B. der Zysteinprotease Cathepsin S [58]. Diese wird bei erhöhtem Körpergewicht vermehrt sezerniert und spaltet das Fibronektin, welches einen Bestandteil der extrazellulären Matrix darstellt [57]. Eine weitere Protease ist Cathepsin K, welche u.a. Kollagen I und II abbaut [58]. Wie bereits erwähnt, ist die teilweise Degradierung der extrazellulären Matrix für die Adipozytendifferenzierung und somit für das Fettgewebswachstum essenziell [59]. Wird dies behindert, bedeutet das Stress für die Adipozyten, was zu einer Zytokinfreisetzung führt [59]. Aufgrund der inflammatorischen Eigenschaften mancher Adipokine kommt es zu einer lokalen Entzündungsreaktion [59]. In dessen Folge sind die Adipozyten nicht mehr in der Lage die zunehmenden Triglyzeride aufzunehmen, so dass sie in anderen Organen, wie z.B. der Leber, dem Muskel oder dem Pankreas, gespeichert werden [59].

Dass es einen Zusammenhang zwischen dem Körpergewicht und dem Gewicht des Pankreas gibt, wurde schon 1920 von Schäfer entdeckt [60]. 1933 quantifizierte Ogilvie dies indem er Leichen untersuchte. Er fand 9% pankreatisches Fettgewebe bei dünnen und 17% bei übergewichtigen Leichen [61]. Schließlich konnte in den letzten Jahren die Korrelation zwischen Übergewicht und dem pankreatischen Fettgewebe mittels CT- und MRT-Studien gezeigt werden [62]. Auch ein Tiermodell wies diesen Zusammenhang auf. So bekamen 30 normalgewichtige und 30 übergewichtige Mäuse eine 15 prozentige Fettdiät für vier Wochen [56]. Im Alter von 12 Wochen wurden alle Tiere pankreatektomiert und das Pankreas hinsichtlich Gewicht und Gehalt von u.a. Fett, freien Fettsäuren, Triglyzeriden und Cholesterin untersucht. Das Ergebnis zeigte, dass das Pankreas übergewichtiger Mäuse schwerer war ( $p < 0,05$ ) und mehr Fett, freie Fettsäuren, Cholesterin und Triglyzeride ( $p < 0,05$ ) enthielt [56]. Weitere Studien fanden heraus, dass eine Fettansammlung im Pankreas reversibel sein kann [63], nicht homogen verteilt ist [62] und eine extreme Verfettung mit einer Funktionseinschränkung einhergeht [56]. Inselzellen sind interessanterweise resistent gegenüber einer Fettinfiltration [64].

Bei einer Adipositas wird das Adipokinmilieu des Fettgewebes verändert, z.B. steigt die Konzentration des Leptins, die des Adiponektins jedoch sinkt [56]. Des Weiteren produzieren Adipozyten in geringem Maße  $\text{TNF-}\alpha$ , welches in Präadipozyten die Bildung von Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) stimuliert [65]. Das ist mit verantwortlich für die Rekrutierung von Monozyten [66]. All diese Faktoren stimulieren Makrophagen in das Fettgewebe einzuwandern [56]. Zusätzlich sind, wie eben beschrieben, die freien Fettsäuren erhöht, so dass die Makrophagen zur Produktion u.a. von Interleukin-6 oder  $\text{TNF-}\alpha$  angeregt werden [66, 67]. Die Erhöhung inflammatorischer Zytokine steht auch im Zusammenhang mit dem erhöhten kardiovaskulären Risiko bei Übergewichtigen [68].

Das Fettgewebe ist auch an der Regulation von Entzündungen beteiligt, denn Adipozyten exprimieren Toll-like Rezeptoren der Gruppe 4 (TLR-4) [58]. Deren Antigene sind Lipopolysaccharide (LPS) gramnegativer Bakterien [58]. Wird der Rezeptor durch ein LPS aktiviert, kommt es zur verstärkten Expressierung von Nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B), was wiederum zur vermehrten Produktion des proinflammatorischen Interleukin-6 führt [69].

Unter anderem durch die Sekretion von Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) und Angiopoietin 1 und 2 sind Adipozyten selbst an der Bildung neuer Gefäße beteiligt [58]. Aber auch Makrophagen spielen eine Rolle, indem sie bei Hypoxie proangiogenetische Mediatoren frei setzen [70]. Es gibt zwei Klassen von Makrophagen. Die des Typ I sind an Entzündungen beteiligt und vernichten intrazelluläre Parasiten. Typ II- Makrophagen regulieren Gewebeumbauten und die Angiogenese [71]. Lumeng et al. zeigten nun, dass Adipositas einen Wechsel von Typ II- zu Typ I- Makrophagen induziert [72].

Es gibt eine weitere endokrine Funktion des Fettgewebes. So stellt es neben der Schilddrüse auch eine Quelle für Calcitonin und dessen Vorstufen vor allem während Entzündungsvorgängen oder septischen Geschehen dar [73]. Da der Calcitoninanstieg im Fettgewebe direkt mit der Letalität einer zugrunde liegenden Entzündung oder Sepsis korreliert, liegt die Vermutung nahe, dass Calcitonin eine Rolle bei der erhöhten Morbidität und Letalität von übergewichtigen Patienten bei einer Sepsis spielt [73].

#### **4.9 Resistin**

Im Jahr 2001 entdeckten Steppan et al. [74] und Kim et al. [78] unabhängig voneinander ein Protein. Steppan et al. gingen von der Tatsache aus, dass Thiazolidinedione (TZDs), eine antidiabetische Medikamentengruppe, an den Kernrezeptor PPAR $\gamma$  binden und dadurch die Insulinsensitivität peripheren Gewebes steigern [74]. Ein anderer Effekt der Rezeptoraktivierung ist die Anregung der Präadipozyten zur Differenzierung [74]. Die Frage der Forscher war nun, ob Adipozytendifferenzierung mit Insulinresistenz einhergeht bzw. ob es ein Adipozytensignal gibt, welches Insulinresistenz steuert. So suchten die Forscher nach einem Gen, das während der Adipozytendifferenzierung exprimiert und in adulten Adipozyten durch TZDs unterdrückt wird. Schließlich fanden sie cDNA (complementary deoxyribonucleic acid), die zusammen mit der PPAR $\gamma$ - mRNA während der Adipozytendifferenzierung exprimiert, von adulten Fettzellen sezerniert und durch TZDs in adulten Adipozyten unterdrückt wird [74]. Das zur DNA gehörende Protein nannten sie aufgrund der Verlinkung zwischen Adipositas und Insulinresistenz Resistin [74].



Resistin ist ein 12,5 kDa schweres, aus 114 Aminosäuren bestehendes, serin- und cysteinreiches Protein [78]. Aufgrund der durch Cystein gebildeten Disulfidbrücken liegt es im Serum von Mäusen in Hexa- sowie Trimeren vor, wobei letztgenannte Form die physiologisch aktivere darstellt [75]. Das codierende Gen im menschlichen Organismus wurde dem Chromosom 19 zugeordnet [74]. Des Weiteren wurde eine Punktmutation gefunden. Untersuchungen ergaben jedoch, dass es keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit dieser Mutation bei Gesunden und Adipösen bzw. Diabetikern gibt [76].

Resistin wird zur Familie der Resistin-like molecules (RELM), auch bekannt als FIZZ (found in inflammatory zones), gezählt. Zu dieser Familie gehören außerdem RELM alpha, beta und gamma [77].

Untersuchungen an Mäusen ergaben, dass während der Differenzierung der Präadipozyten die Expressierung des Resistings induziert wird. Das fertige Protein wird dann nur von adulten Adipozyten sezerniert, hemmt aber wiederum die Differenzierung der weißen Fettzellen im Sinne eines negativen Feedbackmechanismus [78]. Im Blut konnte Resistin ebenfalls gemessen werden [74].

Beim Menschen befinden sich die höchsten Resistinkonzentrationen im Knochenmark und in der Lunge [79]. Dennoch ist es auch im Plasma nachweisbar [80]. Die Expression in Adipozyten ist beim Menschen nur gering [81]. Außerdem wurde mRNA zwar im Fettgewebe nachgewiesen, allerdings nur zu einem geringen Anteil in den Fettzellen selber [82]. Eine wesentlich größere Rolle spielen zirkulierende mononukleare Zellen [82]. Diese doppelte Expression sowohl durch Adipozyten als auch durch Monozyten bildet die Grundlage unserer Hypothese. Diese besagt, dass Resistin als Marker für peripankreatische Fettgewebsnekrosen bei akuter Pankreatitis eingesetzt werden kann, da es zum Einen von den nekrotischen Fettzellen selber freigesetzt wird [82]. Zusätzlich erfolgt eine Freisetzung aus den Monozyten, welche das Fettgewebe infiltrieren [82].

Vergleicht man viscerales mit subkutanem Fettgewebe ist die mRNA-Expression in Ersterem deutlich höher [83]. In atheromatösen Plaques wurde das Zytokin entdeckt, wo es allem Anschein nach die Lipidakkumulation fördert und somit zur Plaqueinstabilität beiträgt [84]. Auch in den Inselzellen des Pankreas wird Resistin exprimiert [85]. Frauen haben eine höhere Konzentration als Männer [86]. Ob diese Tatsache ihre Ursache in der unterschiedlichen Fettverteilung oder möglicherweise in den Sexualhormonen hat, bleibt noch zu klären.

Mittlerweile existieren mehrere Studien über Einflussfaktoren auf die Resistinregulation. Hierbei wurde am Tiermodell festgestellt, dass diätetisch verursachte und genetisch bedingt adipöse Mäuse erhöhte mRNA- und Resistinkonzentrationen im Fettgewebe aufweisen, diese aber durch Antagonisierung mit anti-resistin IgG gesenkt werden können [74]. Auch bei adipösen Menschen

wurden erhöhte Werte gefunden [87]. Weitere Gründe für über der Norm liegende Konzentrationen beim Menschen können proinflammatorische Zytokine und oxidiertes LDL sein [44]. Erniedrigte Resistinkonzentrationen hingegen können durch Fasten bzw. Hungern [74], durch aus Makrophagen freigesetztes TNF- $\alpha$  [88], die Aktivierung von  $\beta$ -Rezeptoren und Insulin entstehen [89]. Letzteres könnte durch den beschleunigten Abbau der mRNA bedingt sein [89].

Bezüglich der Funktion des Resistins geht man von drei großen Hauptbereichen aus. Zum Einen scheint es bei metabolischen und inflammatorischen Prozessen eine Rolle zu spielen [90]. Außerdem beeinflusst es die Adipogenese, indem es die Adipozytendifferenzierung im Sinne eines negativen Feedbackmechanismus hemmt [78]. In Untersuchungen über die Glucosehomöostase zeigte sich, dass Resistin einem physiologischen Insulinantagonisten an der Leber entspricht. Einen Weg stellt die Aktivierung des Glucose-6-Phosphatases dar, wodurch vermehrt Glucose ins Blut sezerniert wird [91]. Gleichzeitig wird eine cAMP abhängige Proteinkinase gehemmt, welche im aktiven Zustand an der Hemmung der Gluconeogenese beteiligt ist [92]. Zu weiteren den Blutzuckerspiegel beeinflussenden Funktionen gehört die Hemmung der Fettsäureoxidation sowie die Induktion der Fettakkumulation im Skelettmuskel und die Senkung der Insulinsensitivität der Leber und in peripheren Geweben [93] mit konsekutiver Hemmung der Glucoseaufnahme in Skelettmuskel- sowie Fettzellen [77]. Diese Ergebnisse stützen die Annahme, dass Resistin an der Entwicklung der Insulinresistenz mitbeteiligt ist.

#### 4.10 Adiponektin

Adiponektin ist ein Peptidhormon, welches 1995 von Scherer et al. entdeckt wurde [94]. Es wird ausschließlich von Adipozyten produziert und sezerniert und nimmt wesentlichen Einfluss auf den Glukose- und Lipidstoffwechsel sowie auf das Immunsystem [94].

Es besteht aus einer Kollagen- und einer Aminoregion und aus einem variablen Teil [111]. Die Grundstruktur ist ein Monomer. Durch starke hydrophobische Interaktionen können mehrere Monomere ein Trimer bilden. Bei Verbindung zweier Trimere durch eine Disulfidbrücke kann ein niedermolekulares Hexamer oder eine hochmolekulare Form entstehen [111]. Gegenüber den Trimeren dominieren die hoch- und niedermolekularen Formen im Plasma [111]. Alle Formen zusammen machen 0,01% der Serumproteine aus [97]. Das entspricht einer Plasmakonzentration von 5-30 µg/ ml [97]. Einmal in das Blut sezerniert, können sich die verschiedenen Formen aber nicht ineinander umwandeln [98].

Die Adiponektinproduktion ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Sie ist während der Adipozytendifferenzierung 100fach erhöht [94] und wird durch adrenerge Stimulation gehemmt [99]. Der Einfluss von Alkohol konnte ebenfalls gezeigt werden. So hat ein Versuch an alkoholkonsumierenden Mäusen und Ratten ergeben, dass die Adiponektinspiegel im Serum und die mRNA-Level im subkutanen Fettgewebe sanken [100]. Gab man denselben Nagern Adiponektin, konnte der alkoholinduzierte Leberschaden reduziert werden [100].

Weitere Studien haben ergeben, dass im Gegensatz zu vielen anderen Adipokinen ein erhöhter Körperfettanteil bzw. ein hoher BMI mit einem erniedrigten Adiponektinspiegel einhergeht [97]. Vor allem die hochmolekulare Form ist davon betroffen [101]. Interessanterweise haben Frauen erhöhte Adiponektinspiegel, obwohl ihr Körperfettanteil relativ zum BMI im Vergleich zu Männern erhöht ist [101]. Vor allem die hochmolekularen Komplexe sind mehr vorhanden [102]. Dies legt nahe, dass auch externe Faktoren eine Rolle spielen. Untersucht man den Zusammenhang zwischen der Adiponektinkonzentration und der Fettverteilung, so findet man niedrige Spiegel bei großem intraabdominellen Fettgehalt [103], wohingegen die Rolle des subkutanen Fettgehalts noch nicht hinreichend geklärt ist [103].

Adiponektin hat auch Einfluss auf den Lipidstoffwechsel. Es besteht eine negative Korrelation zwischen dem genannten Hormon und Triglyzeriden und LDL, aber eine positive Korrelation zwischen Adiponektin und HDL [104]. So schützt eine hoher Adiponektinspiegel vor arteriosklerotischen Erkrankungen wie z.B. koronarer Herzerkrankung oder einem Myokardinfarkt [105]. Die Ursache liegt wohl u.a. in einer verminderten Endothelaktivierung und Endothel-Leukozyten-Interaktion, die Cyclooxygenase-2- und Adenosinmonophosphat-Kinase-abhängig sind

[95, 106].

Adiponektin wirkt auch antidiabetisch. Mehrere Studien zeigten, dass die Konzentrationen von Glukose, freien Fettsäuren und Triglyzeriden sanken, wenn Mäuse von Bakterien produziertes Adiponektin bekamen [107]. Dies kann dadurch erklärt werden, dass der Skelettmuskel den Adiponektinrezeptor AdipoR1 besitzt [108]. Durch dessen Aktivierung wird im Muskel und in der Leber eine Adenosinmonophosphat aktivierte Proteinkinase stimuliert und die Glukoseaufnahme in den Muskel sowie die Fettsäureoxidation beginnt, so dass der Blutglukosespiegel und die Konzentration der freien Fettsäuren sinken [97]. Berg et al. führten einen anderen Versuch durch. Sie gaben Mäusen Adiponektin der Säuger. Auch hier sank der Glukosespiegel [109]. Die Autoren gehen jedoch davon aus, dass nicht der Skelettmuskel sondern die Leber der Hauptangriffsort des Adiponektins ist [109]. Durch die Aktivierung des AdipoR2-Rezeptors, der in der Leber nachgewiesen wurde [108], werden Enzyme der Glukoneogenese gehemmt, wodurch der Glukosespiegel sinkt [110]. Bei der peripheren Glukoseaufnahme, Glykolyse oder Glykogensynthese spielt Adiponektin wohl keine Rolle [111].

Eine wesentliche Rolle kommt Adiponektin auch bei der Hemmung von Entzündungen zu. Eine Forschergruppe um Teoh [112] führte ein Experiment durch, indem in normalen Mäusen und solchen mit einem Adiponektinmangel experimentell eine Sepsis hervorgerufen wurde. Die defizienten Mäuse zeigten nach 48 Stunden ein achtfach erniedrigtes Überleben im Vergleich mit ihren gesunden Artgenossen [112]. Die Forscher erklären dies damit, dass Adiponektin normalerweise Entzündungsvorgänge und Endothelaktivierung hemmt [95]. Bei entsprechendem Mangel fallen diese protektiven Mechanismen aus und eine Sepsis kann leichter fortschreiten. Die Tatsache, dass sich die Konzentrationen von Adiponektin und Entzündungsmediatoren gegenläufig verhalten, stimmt auch mit dem Ergebnis der Forschergruppe von Tsuchihashi et al. überein. Sie fanden heraus, dass Plasmaadiponektinlevel negativ mit Endotoxin- und TNF- $\alpha$ -Konzentrationen korrelieren [113]. Erklärbar ist dies damit, dass Adiponektin ein Antagonist des TNF- $\alpha$  ist und dessen Produktion hemmt [54]. TNF- $\alpha$  wird durch die Stimulation des Lipopolysaccharids (LPS) gebildet [54]. In vitro konnte gezeigt werden, dass Adiponektin an LPS bindet und so neutralisierend wirkt [54]. Dann sinkt der Serumspiegel des TNF- $\alpha$ , weil LPS nicht mehr in der Lage ist, die Sekretion anzuregen.

Einen weiteren antiinflammatorischen Mechanismus des Adiponektins entdeckten Takemura et al. Sie fanden heraus, dass Adiponektin apoptotische Zellen opsonieren und Makrophagen zur Phagozytose von Zellüberresten anregen kann [114]. Diese Zellreste würden sonst Entzündungszellen anlocken. Die Beseitigung der Zellereste, die durch Adiponektin gefördert wird, bedeutet eine Hemmung der Entzündungsausbreitung.

Eine negative Korrelation besteht auch zwischen C-reaktivem Protein und Adiponektin [115].

Betrachtet man die Beziehung zwischen Adiponektin und systemischen Entzündungsmediatoren allgemein, kann man feststellen, dass sie invers ist. Hohe Plasmaspiegel der Entzündungsmarker bewirken durch eine Hemmung der Adiponektinproduktion, die wahrscheinlich zum Teil NF- $\kappa$ B-gesteuert ist, eine Erniedrigung desselben [116]. Das heißt im Umkehrschluss auch, dass adipöse Menschen mit einem Adiponektindefizit und somit mit erhöhten Entzündungsmediatoren im Blut anfälliger für Infektionen und auch für eine Sepsis sein können.

Zusammenfassend kann man sagen, dass hohe Adiponektinkonzentrationen bei Frauen, dünnen Menschen, solchen mit hohen Insulinspiegeln oder einer Therapie mit PPAR $\gamma$ - Agonisten, wie z.B. Thiazolidinedionen (TZDs), nachweisbar sind. Niedrige Serumspiegel treten auf bei Männern, Menschen mit einem hohen Körperfettgehalt bzw. einem hohen BMI, bei Entzündungen, kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes mellitus Typ II oder anderen Erkrankungen mit einer reduzierten Insulinsensitivität und in Fällen von Insulinresistenz.

## 5 Spezielle Diskussion

### 5.1 Resistin als prognostischer Parameter für den klinischen Schweregrad und die Entwicklung peripankreatischer Nekrosen

Im Jahr 2001 wurde Resistin von zwei Forschergruppen unabhängig voneinander entdeckt [74, 78]. Es wird sowohl von Adipozyten als auch von mononuklearen Zellen exprimiert [82]. Erhöhte Resistinkonzentrationen kommen bei adipösen Menschen [87], Hyperglykämie und vermehrter Anwesenheit von proinflammatorischen Zytokinen [44] vor. Niedrige Konzentrationen werden hingegen durch TNF- $\alpha$  [88], Hungern [74] und Insulin [89] verursacht. Zu den vielfältigen Funktionen des Resistins gehört die Hemmung der Adipozytendifferenzierung [78], der Fettsäureoxidation [93] sowie der Glucoseaufnahme in den Skelettmuskel und in die Fettzellen [93]. Des Weiteren wirkt es als Insulinantagonist [91].

Bisher gibt es zwei Studien, die sich mit dem Verlauf des Serumresistins bei einer akuten Pankreatitis auseinandergesetzt und eine potenzielle Funktion des Hormons als prognostischen Marker untersucht haben. Dabei handelt es sich zum Einen um eine polnische Studie von Leśniowski et al. aus dem Jahr 2007 [118]. Ziel dieser Studie war es, die Serumresistinkonzentration bei Patienten mit akuter Pankreatitis zu messen und eine eventuelle Korrelation mit dem C-reaktiven Protein nachzuweisen. Dazu wurden bei 30 gesunden Freiwilligen und bei 30 Patienten mit einer akuten Pankreatitis im Stadium B nach Balthazar innerhalb von 24 Stunden nach stationärer Aufnahme die Serumresistinkonzentration und das CRP im Serum gemessen [118]. Die Forscher kamen zu dem Ergebnis, dass die mittlere Resistinkonzentration bei akuter Pankreatitis signifikant höher ist als in der gesunden Kontrollgruppe [118]. Des Weiteren konnten sie die vermutete positive Korrelation zwischen Resistin und CRP bestätigen [118]. Ein Punkt, indem sich diese Studie von der nun vorliegenden unterscheidet, ist die Tatsache, dass die Patienten bei Leśniowski [118] dem Balthazar-Stadium B entsprachen. Dieses Stadium beschreibt jedoch lediglich eine Pankreatitis, welche nicht die Organgrenzen überschreitet. Somit kann keine Aussage über peripankreatische Nekrosen getroffen werden. Auch der klinische Schweregrad bleibt unberücksichtigt. In der hier vorliegenden Studie konnten die Patienten aufgrund ihres CT-Befundes mehrheitlich Balthazar-Stadium D zugeordnet werden, was einer peripankreatischen Fettgewebsnekrose entspricht. Gerade diese Komplikation bildet ja den Grundstein unserer Hypothese. Somit sind beide Studien aufgrund ihres unterschiedlichen Patientengutes nicht wirklich miteinander vergleichbar. Die aktuelle Studie stellt sogar noch eine Erweiterung zu der polnischen dar, indem sie die Beziehung zwischen Resistin und der peripankreatischen Fettgewebsnekrose, die

ja den Hauptprognosefaktor einer akuten Pankreatitis darstellt, in den Vordergrund rückt.

Die zweite Studie, die sich mit dem Thema auseinandersetzte, ist eine deutsche Studie aus dem Jahr 2006 von Landfried [119]. In dieser wurde untersucht, ob sich Adipozytokine, speziell Resistin, als Parameter für das Ausmaß peripankreatischer Nekrosen und den klinischen Schweregrad eignen. Begründet wurde die Hypothese mit der Tatsache, dass eine schwere akute Pankreatitis durch Lipase- induzierte Fettgewebsnekrosen gekennzeichnet ist, aus denen Resistin freigesetzt wird [119]. Im Rahmen der Studie wurden täglich Serumkonzentrationen des Adipokins gemessen und hinsichtlich eines Zusammenhangs mit klinischen Scores (APACHE II-, Ranson- Score) und radiologischen Scores (Schröder-, Balthazar-, pancreatic necrosis score) untersucht [119]. Die Ergebnisse für Resistin bestätigten die Vermutung, dass die Serumkonzentration bei schwerer Erkrankung signifikant erhöht ist und mit dem Ausmaß extrapankreatischer Nekrosen korreliert [119]. Es konnte sogar ein cut-off- Wert für Resistin ( $>6,95$  ng/ml) am Aufnahmetag errechnet werden, der einen positiv prädiktiven Wert von 93,3 % hinsichtlich der Vorhersage eines Schröder-Scores  $>3$  darstellt [119]. Die Ergebnisse dieser Studie sind viel versprechend. Allerdings handelte es sich um eine kleine Studienkohorte (23 Patienten). Um die Resultate an einer größeren Population zu bestätigen, musste die Studie erweitert werden, was wir mit der vorliegenden Studie getan haben.

Unsere Ergebnisse zeigen,

- dass die Resistinkonzentration bei einem schweren Erkrankungsverlauf im Gegensatz zu einer milden Pankreatitis signifikant erhöht ist,
- dass eine positive und signifikante Korrelation zwischen der initialen Serumresistinkonzentration und dem klinischen Schweregrad (ermittelt anhand des APACHE II Scores) besteht,
- dass eine positive und signifikante Korrelation zwischen der initialen Serumresistinkonzentration und der Notwendigkeit von  $\geq 1$  Intervention besteht,
- dass eine einzelne Resistinmessung am Tag 1 als hochsignifikanter und positiv prädiktiver Marker für einen Balthazar Score  $>3$  dienen kann und somit pankreatische und mehr noch extrapankreatische Nekrosen detektiert,
- dass ein cut-off-Wert von Resistin am Aufnahmetag  $>11.9$  ng/ml einen positiv prädiktiven Wert (PPV) von 75% hinsichtlich der Vorhersage eines Balthazar Score  $>3$  und somit hinsichtlich der Entstehung von peripankreatischen Fettgewebsnekrosen mit einer Sensitivität von 74% und einer Spezifität von 60% darstellt.

Aufgrund des signifikant positiven Zusammenhangs zwischen der Resistinkonzentration am Tag 1

und dem APACHE II Score, der den klinischen Schweregrad widerspiegelt, lässt sich die Hypothese bestätigen, dass die initiale Resistinkonzentration geeignet ist frühzeitig den klinischen Schweregrad zu beurteilen. Der errechnete cut-off Wert für Resistin eignet sich als positiv prädiktiver Wert für einen Balthazar Score >3, was einer extrapankreatischen Nekrose entspricht. Somit kann auch die Eingangshypothese, dass Resistin zur Bestimmung des Ausmaßes der extrapankreatischen Nekrose geeignet ist, bestätigt werden.

Diese Ergebnisse zeigen also, dass schon eine Bestimmung der Resistinkonzentration am Aufnahmetag als einzelner prognostischer Marker bezüglich der Entwicklung peripankreatischer Nekrosen und des klinischen Schweregrades in Betracht gezogen werden kann.

## **5.2 Bedeutung des Adiponektin für die Entwicklung peripankreatischer Nekrosen**

Adiponektin wurde 1995 von Scherer et al. entdeckt [94]. Erhöhte Serumkonzentrationen findet man während der Adipozytendifferenzierung [94], bei Menschen mit hohen Insulinspiegeln [112] oder einer Therapie mit PPAR $\gamma$ - Agonisten [112]. Bislang wurden verschiedene Funktionen des Adiponektins untersucht. So schützt es vor arteriosklerotischen Erkrankungen [106], wirkt antiinflammatorisch [95] und antidiabetisch [108].

Eine Forschergruppe um Tukiainen et al. untersuchte den Zusammenhang zwischen der Adiponektinkonzentration und dem klinischen Schweregrad einer akuten Pankreatitis [120]. Dazu wurde die Adiponektinkonzentration bei jeweils 12 Patienten mit schwerer bzw. milder akuter Pankreatitis am Aufnahmetag sowie während des Krankenhausaufenthaltes gemessen. Die Ergebnisse zeigen, dass die Adiponektinkonzentration am Aufnahmetag bei schwerer Erkrankung im Vergleich zur milden Form zwar niedriger, jedoch nicht signifikant, ist [120]. Die Studienpopulation war jedoch sehr klein. Somit muss die Aussagekraft der Ergebnisse in Frage gestellt werden.

Eine Studie von Landfried konnte ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Adiponektin und dem Schweregrad einer Pankreatitis zeigen [119]. In dieser Studie wurde untersucht, ob Adiponektin ein möglicher prognostischer Marker für das Ausmaß peripankreatischer Nekrosen und des klinischen Schweregrades der Erkrankung sei. Die Serumkonzentration des Adiponektins wurde bei 23 Patienten täglich bestimmt und bezüglich einer Korrelation mit klinischen (APACHE II-, Ranson-Score) und radiologischen (Balthazar-, Schröder-, pancreatic necrosis score) Scores untersucht [119]. Allerdings konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Serumkonzentrationen und den Scores, die eine extrapankreatische Nekrose beschreiben, gefunden werden [119], sodass



Adiponektin laut jenen Daten nicht geeignet ist, extrapankreatische Nekrosen zu detektieren. Da die Studienpopulation klein war, ist es sinnvoll die Ergebnisse an einer größeren Kohorte zu überprüfen.

Einen Gegensatz dazu bilden die Ergebnisse der Studie von Sharma et al. [121]. Hier sollte die Hypothese überprüft werden, ob Adiponektin negativ mit der schweren Form der akuten Pankreatitis korreliert, wobei eine schwere Pankreatitis durch ein zusätzliches Organversagen definiert war [121]. Der Hypothese lag die Tatsache zugrunde, dass eine Adipositas, wahrscheinlich durch einen niedrigen Adiponektinspiegel bedingt, das Risiko für eine schwere Pankreatitis erhöht [121]. Die Studie umfasste 133 Patienten und 94 gesunde Kontrollpersonen. Sharma et al. kamen zu dem Schluss, dass Patienten sowohl mit einem hohen BMI als auch mit einer schweren Pankreatitis, also mit einem Multiorganversagen, signifikant niedrigere Adiponektinkonzentrationen am Tag 1-3 aufwiesen, als weniger schwer Erkrankte [121].

Die Daten der nun vorliegenden Studie zeigen,

- dass es keinen signifikanten Unterschied der Adiponektinkonzentration bei Patienten mit hohen (4-5) und niedrigen (1-3) Balthazar-Werten gibt,
- dass zwischen der initialen Adiponektinkonzentration und der Höhe des klinischen APACHE II Scores keine Korrelation besteht.

Da der APACHE II Score den klinischen Schweregrad der Pankreatitis widerspiegelt und ein Balthazar Score  $\geq 4$  eine extrapankreatische Nekrose repräsentiert, jedoch kein Zusammenhang zwischen den Scores und dem Adiponektin gefunden wurde, lässt sich schlussfolgern, dass anhand der Höhe des Serumadiponektins keine Aussage bezüglich des Krankheitsverlaufs gemacht werden kann. Das Ausmaß der extrapankreatischen Nekrose wird durch den Serumadiponektinspiegel ebenso nicht erfasst. Da Adiponektin antiinflammatorisch wirkt, ist verständlich, dass dieses Adipozytokin bei einer massiven Entzündungsreaktion, wie sie zu einem solch frühen Erkrankungszeitpunkt wie bei unseren Messungen vorherrscht, noch nicht überexprimiert wird. Adiponektin ist nicht als prognostischer Marker für peripankreatische Nekrosen oder den klinischen Schweregrad einsetzbar. Ein weiterer Forschungsansatz könnte aber sein, einen Weg zu finden, den Adiponektinspiegel während der akuten Pankreatitis zu erhöhen, um sich so die antiinflammatorische Wirkung in der Therapie zu Nutze zu machen.

### 5.3 Schlussfolgerung und Ausblick

In Übereinstimmung mit der Studie von Landfried [119] zeigten auch unsere Daten, dass Adiponektin nicht geeignet ist, als prognostischer Parameter Patienten mit hohen Balthazar Scores (4-5) von solchen mit niedrigen Scores (1-3) zu trennen und somit eine Aussage über das Ausmaß extrapankreatischer Nekrosen zu treffen. Bezüglich des Adiponektins kam die vorliegende Studie somit unter Vergrößerung der Studienpopulation zu den gleichen Ergebnissen wie Landfried [119], was die Aussagekraft der Daten erhärtet. Somit muss die Eingangshypothese über den Zusammenhang zwischen Adiponektin und extrapankreatischen Nekrosen verworfen werden. Eine Möglichkeit der weiteren Forschung könnte jedoch darin bestehen, die antiinflammatorische Wirkung des Adiponektins bei der akuten Pankreatitis therapeutisch zu nutzen.

Bezüglich der Rolle des Resistins bei akuter Pankreatitis konnten wir ebenfalls die bisher vorhandenen Daten von Landfried [119] anhand einer größeren Studienpopulation verifizieren. So besteht ein eindeutig signifikanter Zusammenhang zwischen der Serumresistinkonzentration am Aufnahmetag und der Höhe des Balthazar Scores. Mit der Berechnung eines cut-off Wertes für Resistin ( $>11,9$  ng/ml), welcher einen positiv prädiktiven Wert (75 %) für einen Balthazar Score  $>3$  und somit für extrapankreatische Nekrosen darstellt, ist ein wesentlicher Fortschritt in der frühzeitigen Einschätzung des Schweregrades einer Pankreatitis erreicht.

Eine einzige Resistinbestimmung aus dem Serum, die mittels ELISA quantifiziert wird, ist dafür ausreichend. Somit stellt unser Ansatz eine frühzeitige, spezifische, sensitive, schnell durchführbare und flächendeckend einsetzbare neue diagnostische Methode dar.

Allerdings sollten diese Ergebnisse an einer größeren Population und in Multizenterstudien zusätzlich verifiziert werden.

## 6 Zusammenfassung

Die nekrotisierende Pankreatitis hat auch im Zeitalter modernster medizinischer Technik eine hohe Komplikations- (80%) und Letalitätsrate (25%) [2]. Sie ist durch Lipase-induzierte extrapankreatische Nekrosen gekennzeichnet, welche den Hauptprognosefaktor der Erkrankung darstellen [32]. Zusätzlich kommt es zu einer Monozytenimmigration in diese Nekrosen. Die Tatsache, dass sowohl die zerstörten Adipozyten als auch die Monozyten daraufhin die Adipozytokine Resistin und Adiponektin freisetzen [82], bildete den Grundgedanken für diese Studie.

Die sich daraus ergebende Frage lautete, ob es möglich sei, durch Messung dieser beiden Zytokine einen Zusammenhang zwischen deren Serumkonzentration und dem klinischen Schweregrad herzustellen oder gar eine Aussage über das Ausmaß extrapankreatischer Nekrosen zu treffen.

Eine Antwort auf diese Frage ist auch deshalb so wichtig, weil bislang kein Einzelparameter existiert, mit dem der klinische Schweregrad und das Ausmaß der Nekrosen und somit die Prognose im klinischen Alltag zuverlässig abgeschätzt werden kann. So versucht diese Studie die Hypothese zu belegen, dass Resistin und Adiponektin geeignet sind, als positiv prädiktive Parameter für extrapankreatische Nekrosen zu dienen und eine Aussage über den klinischen Schweregrad und das Ausmaß dieser Nekrosen zu treffen.

Dazu wurden zwischen August 2002 und September 2008 50 Patienten, die wegen einer akuten Pankreatitis im Universitätsklinikum Regensburg behandelt wurden, in diese Studie eingeschlossen. Dabei handelte es sich um eine nicht-interventionelle, diagnostische, prospektive, monozentrische Kohortenstudie. Das Serum der Probanden wurde von Tag 1 bis 10 täglich hinsichtlich der Resistin- und Adiponektinkonzentration mittels ELISA untersucht und die Konzentrationen quantifiziert. Anhand des APACHE II Scores wurde die klinische Beeinträchtigung der Patienten beurteilt. Außerdem erfolgte die Einteilung in eine von zwei zuvor festgelegten Gruppen des radiologischen Balthazar Scores (1-3 vs. 4-5, entsprechend milde vs. schwerwiegende Form), um die Anwesenheit extrapankreatischer Nekrosen zu beurteilen.

Die statistische Auswertung der Daten für Adiponektin zeigte, dass sich die Serumkonzentration bei hohen (4-5) und niedrigen (1-3) Balthazar-Werten nicht signifikant unterscheidet. Es konnte auch kein Zusammenhang zwischen der Serumadiponektinkonzentration und dem klinischen Schweregrad (APACHE II Score) hergestellt werden. Diese Daten bestätigen frühere Untersuchungen von Landfried [119] und Tukiainen [120], die ebenfalls keinen Zusammenhang finden konnten. Erklärbar ist das mit der antiinflammatorischen Wirkung des Adiponektins. Bei einem solch starken Entzündungsprozess wie einer nekrotisierenden Pankreatitis würde man eher

erhöhte Werte für proinflammatorische Adipokine, wie das Resistin, erwarten.

Die Ergebnisse der Resistinmessung zeigten, dass die Serumkonzentration bei schwerem Erkrankungsverlauf gegenüber dem bei einer milden Form signifikant erhöht ist. Es besteht eine positive und signifikante Korrelation zwischen der Serumresistinkonzentration am Tag 1 und dem APACHE II Score ( $p < 0,001$ ) sowie dem Balthazar Score ( $p < 0,03$ ). Es konnte sogar ein cut-off Wert für Resistin am Tag 1 ( $> 11,9$  ng/ml) errechnet werden, der einen positiv prädiktiven Wert von 75% hinsichtlich der Vorhersage eines Balthazar-Scores  $> 3$  mit einer Sensitivität von 74% und einer Spezifität von 60% darstellt. Die Hypothese, dass die Resistinkonzentration am Aufnahmetag als positiv prädiktiver Marker für pankreatische und extrapancreatische Nekrosen bei einem Balthazar-Score  $> 3$  dienen kann, konnte somit bestätigt werden. Ferner ist zu betonen, dass es sich hierbei um eine einzelne Serumresistinmessung am stationären Aufnahmetag handelt. Somit stellt Resistin einen hochpotenten Marker dar, welcher den klinischen Schweregrad und extrapancreatische Nekrosen zuverlässig und frühzeitig beurteilen kann. Durch seine vergleichsweise einfache Bestimmung besitzt Resistin das Potenzial, sich möglicherweise in der klinischen Routine zu etablieren.

Dennoch sollten die vorliegenden Ergebnisse in Multizenterstudien mit einer größeren Anzahl an Patienten verifiziert werden.

## 7 Literaturverzeichnis

- [1] Lankisch P, Assmus C, Maisonneuve P, Lowenfels A. Die Epidemiologie von Pankreaserkrankungen in Deutschland. *Z.Gastroenterol.* 2002; 39: 653.
- [2] Bradley EL 3rd: A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg* 1993; 128:586–590
- [3] Stefan F et al: Prophylactic antibiotic treatment is superior to therapy on-demand in experimental necrotising pancreatitis. *Crit Care* 2008; 12(6): R141
- [4] Lankisch PG, Büchler MW: Akute Pankreatitis – Update: Diagnostik und Therapie 2000. *Dtsch Arztebl* 2000; 97(31-32): A-2106 / B-1786 / C-1681
- [5] Lund H, Tønnesen H, Tønnesen MH, Olsen O: Long-term recurrence and death rates after acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41:234–238
- [6] Gloor B, Müller CA, Worni M, Martignoni ME, Uhl W, Büchler MW: Late mortality in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 2001; 88:975–979
- [7] Beger HG, Rau B, Mayer J, Pralle U: Natural course of acute pancreatitis. *World J Surg* 1997; 21:130-135
- [8] Wilson C, Heath DI, Imrie CW: Prediction of outcome in acute pancreatitis: a comparative study of APACHE II, clinical assessment and multiple factor scoring system. *Br J Surg* 1990; 77:1260-4
- [9] Balthazar EJ: Acute Pancreatitis: Assessment of Severity with Clinical and CT Evaluation. *Radiology* 2002; 223:603-613
- [10] Whitcomb DC: Genetic polymorphisms in alcoholic pancreatitis. *Dig Dis* 2005; 23:247–254
- [11] Lankisch PG, Assmus C, Lehnick D, Maisonneuve P, Lowenfels AB: Acute pancreatitis: does gender matter? *Dig Dis Sci* 2001; 46:2470–2474
- [12] Steer LM: Etiology and pathogenesis of acute pancreatitis. *Ann Ital Chir* 1995; 66:159–163
- [13] Lee SP, Nicholls JF, Park HZ: Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1992; 326:589–593
- [14] Pilleul F, Rochette A, Partensky C, Scoazec JY, Bernard P, Valette PJ: Preoperative evaluation of intraductal papillary mucinous tumors performed by pancreatic magnetic resonance imaging and correlated with surgical and histopathologic findings. *J Magn Reson Imaging* 2005; 21:237–244
- [15] Cheng CL, Sherman S, Watkins JL, Barnett J, Freeman M, Geenen J, Ryan M, Parker H,

- Frakes JT, Fogel EL, et al: Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:139–147
- [16] Gelrud A, Sheth S, Banerjee S, Weed D, Shea J, Chuttani R, Howell DA, Telford JJ, Carr-Locke DL, Regan MM, et al: Analysis of cystic fibrosis gene product (CFTR) function in patients with pancreas divisum and recurrent acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1557–1562
- [17] Huber W, Achmid R: Akute Pankreatitis; Evidenzbasierte Diagnostik und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt* 2007; 25: 1832-1841
- [18] Whitcomb D C: Value of genetic testing in the management of pancreatitis. *Gut* 2004; 53(11): 1710–1717
- [19] Raraty M , Ward J, Erdemli G, et al: Calcium-dependent enzyme activation and vacuole formation in the apical granular region of pancreatic acinar cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97:13126–31
- [20] Voronina S , Longbottom R, Sutton R, et al: Bile acids induce calcium signals in mouse pancreatic acinar cells: implications for bile-induced pancreatic pathology. *J Physiol* 2002; 540:49–55
- [21] Colomb E , Guy O, Deprez P, et al: The two human trypsinogens: catalytic properties of the corresponding trypsins. *Biochem Biophys Acta* 1978; 525:186–93
- [22] Frick TW, Fernandez-del CC, et al: Elevated calcium and activation of trypsinogen in rat pancreatic acini. *Gut* 1997; 41:339–43
- [23] Wright KM, Friedland JS: Regulation of monocyte chemokine and MMP-9 secretion by proinflammatory cytokines in tuberculous osteomyelitis. *J Leukoc Biol* 2004; 75:1086–1092
- [24] Mofleh Ibrahim A Al: Severe Acute Pancreatitis: Pathogenetic aspects and prognostic factors. *World J Gastroenterol* 2008; 14(5):675-684
- [25] Bluth M, Lin Y, Zhang H, Viterbo D, Zenilman M: Gene Expression Profiles in Cells of Peripheral Blood Identify New Molecular Markers of Acute Pancreatitis. *Arch Surg* 2008; 143(3):227-234
- [26] Fantini L, Tomassetti P, Pezzilli R: Management of acute pancreatitis: current knowledge and future perspectives. *World J Emerg Surg* 2006; 1-16
- [27] Sandberg A, Borgström A: Early Prediction in Acute Pancreatitis. Is This Possible?. *JOP* 2002; 3(5):116-125
- [28] Brivet FG, Emilie D, Galanaud P.: Pro- and anti-inflammatory cytokines during acute severe pancreatitis: an early and sustained response, although unpredictable of death. *Parisian*

Study Group on Acute Pancreatitis. *Crit Care Med* 1999; 27:749–755

- [29] Dambrauskas Z, Pundzius J, Barauskas G.: Predicting development of infected necrosis in acute necrotizing pancreatitis. *Medicina (Kaunas)* 2006; 42:441–449
- [30] Exley AR, Leese T, Holliday MP, Swann RA, Cohen J.: Endotoxaemia and serum tumour necrosis factor as prognostic markers in severe acute pancreatitis. *Gut* 1992; 33:1126-8
- [31] Dominguez-Munoz JE, Carballo F, Garcia MJ, de Diego JM, Gea F, Yangüela J, de la Morena J.: Monitoring of serum proteinase-antiproteinase balance and systemic inflammatory response in prognostic evaluation of acute pancreatitis. Results of a prospective multicenter study. *Dig Dis Sci* 1993; 38:507-13
- [32] Barauskas G, Svagzdys S, Maleckas A.: C-reactive protein in early prediction of pancreatic necrosis. *Medicina (Kaunas)* 2004; 40:135–140
- [33] Borgström A, Lason A.: Trypsin-alpha1-protease inhibitor complexes in serum and clinical course in acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1984; 19:1119-22
- [34] Hedström J, Sainio V, Kemppainen E, Haapiainen R, Kivilaakso E, Schröder T, et al.: Serum complex of trypsin 2 and alpha 1 antitrypsin as diagnostic and prognostic marker of acute pancreatitis: clinical study in consecutive patients. *Br Med J* 1996; 313:333-7
- [35] Borgström A, Lason A, Ohlsson K.: Patterns of immunoreactive trypsin in serum from patients with acute abdominal disorders. *Scand J Clin Lab Invest* 1989; 49:757-62
- [36] Neoptolemos JP, Kemppainen EA, Mayer JM, Fitzpatrick JM, Raraty MG, Slavin J, Beger HG, Hietaranta AJ, Puolakkainen PA.: Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. *Lancet* 2000; 355:1955–1960
- [37] Mitchell RMS, Byrne MF, Baillie J.: Pancreatitis. *Lancet* 2003; 361:1447-55
- [38] Frank B, Gottlieb K.: Amylase normal, lipase elevated: is it pancreatitis? A case series and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:463-69
- [39] Balthazar EJ, Ranson JHC, Naidich DP, Megibow AJ, Caccavale R, Cooper MM.: Acute pancreatitis: prognostic value of CT. *Radiology* 1985; 156:767-772
- [40] Beger HG, Maier W, Block S, Buechler M.: How do imaging methods influence the surgical strategy in acute pancreatitis? In: Malfertheiner P, Ditschuneit H, eds. *Diagnostic procedures in pancreatic disease*. Berlin, Germany: Springer-Verlag, 1986; 54-60
- [41] Johnson CD, Toh SK, Campbell MJ.: Combination of APACHE-II score and an obesity score (APACHE-O) for the prediction of severe acute pancreatitis. *Pancreatology* 2004; 4:1-6
- [42] De Campos T, Deree J, Coimbra R.: From acute pancreatitis to end-organ injury: mechanisms of acute lung injury. *Surg Infect* 2007; 8:107–20

- [43] Suazo-Barahona J, Carmona-Sanchez R, Robles-Diaz G, Milke-Garcia P, Vargas-Vorackova F, Uscanga-Dominguez L, Pelaez-Luna M.: Obesity: A risk factor for severe acute biliary and alcoholic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:1324–1328
- [44] Kloppel G. Pathology of severe acute pancreatitis. In: Bradley EL III, ed. *Acute pancreatitis: diagnosis and therapy*. New York, NY: Raven 1994;35-46.
- [45] Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JHC.: Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990; 174:331-336
- [46] Kemppainen E, Sainio V, Haapiainen R, Kivisaari L, Kivilaakso E, Puolakkainen P.: Early localization of necrosis by contrast-enhanced computed tomography can predict outcome in severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 1996; 83:924–929
- [47] Cicalese L, Sahai A, Sileri P, Rastellini C, Subbotin V, Ford H, Lee K.: Acute pancreatitis and bacterial translocation. *Dig Dis Sci* 2001; 46:1127–1132
- [48] Schmid SW, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P, Buchler MW.: The role of infection in acute pancreatitis. *Gut* 1999; 45:311–316
- [49] Widdison AL, Karanjia ND.: Pancreatic infection complicating acute pancreatitis. *Br J Surg* 1993; 80:148–154
- [50] Beger HG, Bittner R, Block S, Buchler M.: Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective study. *Gastroenterology* 1986; 91:433–438
- [51] Isenmann R, Beger HG.: Natural history of acute pancreatitis and the role of infection. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 1999; 13:291–301
- [52] Buchler MW, Gloor B, Muller CA, Friess H, Seiler CA, Uhl W.: Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. *Ann Surg* 2000; 232:619–626
- [53] Ashima, Rexford S.: Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *Obesity* 2006; 14(Suppl 5):242S- 249S
- [54] Desruisseaux MS et al.: Adipocyte, Adipose tissue and Infectious Disease. *Infection and Immunity* 2007; 75(3):1066-1078
- [55] Cook KS, Minh HY, Johnson D, Chaplinsky RJ, Flier JS, Hunt CR, Spiegelmann BM: Adipsin: a circulating serin protease homolog secreted by adipose tissue and sciatic nerve. *Science* 1987; 237:402-405
- [56] Mathur A, Marine M, Lu D, Swartz-Basile DA, Saxena R, Zyromski NJ, Pitt HA: Nonalcoholic fatty pancreas disease. *HPB (Oxford)* 2007; 9(4): 312–318
- [57] Antras J, Hilliou F, Redziniak G, Pairault J: Decreased biosynthesis of actin and cellular fibronectin during adipose conversion of 3T3-F442A cells. Reorganization of the



cytoarchitecture and extracellular matrix fibronectin. *Biol Cell* 1989; 66:247–254

- [58] Halberg N, Wernstedt I, Scherer PE: The Adipocyte as an Endocrine Cell. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37(3):753-767
- [59] Unger RH. Lipotoxic diseases. *Annu Rev Med* 2002; 53:319–336
- [60] Schaefer JH: The normal weight of the pancreas in the adult human being: a biometric study. *Anat Rec* 1926; 32:119–32
- [61] Ogilvie RF: The islands of Langerhans in 19 cases of obesity. *J Pathol Bact* 1933; 37:473–81
- [62] Matsumoto S, Mori H, Miyake H, Takaki H, Maeda T, Yamada Y, et al: Uneven fatty replacement of the pancreas: evaluation with CT. *Radiology* 1995; 194:453–8
- [63] Dreiling DA, Elsbach P, Schaffner F, Schwartz IL: The effect of restriction of protein and total calories on pancreatic function in obese patients. *Gastroenterology*. 1962; 42:686
- [64] Walters MN: Adipose atrophy of the exocrine pancreas. *J Pathol Bact* 1966; 92:547–57
- [65] Xu, H., et al: Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003; 112:1821–1830
- [66] Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr: Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112:1796 – 808
- [67] Suganami T, Nishida J, Ogawa Y: A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor alpha. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:2062–8
- [68] Matsuzawa Y: White adipose tissue and cardiovascular disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005; 19:637– 47
- [69] Ajuwon KM, Jacobi SK, Kuske JL, Spurlock ME: Interleukin-6 and interleukin-15 are selectively regulated by lipopolysaccharide and interferon-gamma in primary pig adipocytes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 286:R547–R553
- [70] Ye J, Gao Z, Yin J, He Q: Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293:E1118–E1128
- [71] Mantovani A, Sica A, Locati M: New vistas on macrophage differentiation and activation. *Eur J Immunol* 2007; 37:14–16
- [72] Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR: Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest* 2007; 117:175–184
- [73] Linscheid P, Seboek D, Nylen ES, Langer I, Schlatter M, Becker KL, Keller U, Muller B: In

vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology* 2003; 144:5578–5584

- [74] Steppan CM, Bailey ST, Bath, et al: The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409:307-312
- [75] Patel SD, Rajala MW, Rossetti L, Scherer PE, Shapiro L: Disulfide-dependent multimeric assembly of resistin family hormones. *Science* 2004; 304:1154-1158
- [76] Sentinellie F, Romeo S, Arca M, Filippi M, Leonetti F, Banchieri M, Di Mario U: Human resistin gene, obesità, and type 2 diabetes: mutation analysis and population study. *Diabetes* 2002; 51:860-862
- [77] Steppan CM, Lazar MA: The current biology of resistin: *Journal of Internal Medicine* 2004; 255:439-447
- [78] Kim KH, Lee K, Moon YS, Sul HS: A cysteine-rich adipose tissue-specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation. *J Biol Chem* 2001; 276:11252-6
- [79] Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ et al: Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 300: 472–6
- [80] Fehmann HC, Heyn J: Plasma resistin levels in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and in healthy controls. *Horm Metab Res* 2002; 34: 671–3
- [81] Neumann E, Knedla A, Meier F, Tarner IH, Büchler C, Schäffler A, Müller-Ladner U: Adipozytokine als treibende Faktoren bei Rheumatoider Arthritis. *Z Rheumatol* 2007; 66:139-141
- [82] Fain JN, Cheema PS, Bahouth SW, Lloyd Hiler M: Resistin release by human adipose tissue explants in primary culture. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 300: 674–8
- [83] Mc Ternan PG, Mc Ternan CL, Chetty R et al: Increased resistin gene and protein expression in human abdominal adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:2407
- [84] Rae C, Robertson SA, Taylor JMW, Graham A: Resistin induces lipolysis and re-esterification of triacylglycerol stores, and increases cholesteryl ester deposition, in human macrophages. *FEBS Letters* 2007; 581:4877–4883
- [85] Rea R, Donnelly R: Resistin: an adipocyte-derived hormone. Has it a role in diabetes and obesity?. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2004; 6:163-170
- [86] Yannakoulia M, Yiannakouris N, Bluher S, Matalas AL, Klimis-Zacas D, Mantzoros CS: Body fat mass and macronutrient intake in relation to circulating soluble leptin receptor, free leptin index, adiponectin, and resistin concentrations in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1730–6

- [87] Heyn JM: Untersuchung der Plasmakonzentration von Diabetikern und Stoffwechselgesunden im Hinblick auf diabetogene Hormone unter besonderer Berücksichtigung von Resistin. Marburg Univ., Diss., 2004
- [88] Shojima N, Sakoda H, Ogihara T et al: Humoral regulation of resistin expression in 3T3-L1 and mouse adipose cells. *Diabetes* 2002; 51:1737-1744
- [89] Kawashima J, Tsuruzoe K, Motoshima H et al: Insulin down-regulates resistin mRNA through the synthesis of protein(s) that could accelerate the degradation of resistin mRNA in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetologia* 2003; 46:231-240
- [90] Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ: Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation* 2005; 111:932-9
- [91] Rajala MW, Obici S, Scherer PE, Rossetti L: Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule- $\beta$  selectively impair insulin action on glucose production. *J Clin Invest* 2003; 111:225-230
- [92] Lochhead PA, Salt IP, Walker KS, Hardie DG, Sutherland C: 5-aminoimidazole-4-carboxamide riboside mimics the effects of insulin on the expression of 2 key gluconeogenic genes PEPCK and glucose-6-phosphatase. *Diabetes* 2000; 49:896-903
- [93] Satoh H, Nguyen A, Miles PDG, Imamura T, Usui I, Olefsky JM: Adenovirus-mediated chronic 'hyper-resistinaemia' leads to in vivo insulin resistance in normal rats. *J Clin Invest* 2004; 114:224-231
- [94] Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF: A Novel Serum Protein Similar to C1q, Produced Exclusively in Adipocytes. *The Journal of Biological Chemistry* 1995; 270:26746-26749
- [95] Shibata R, Sato K, Pimentel DR, Takemura Y, Kihara S, Ohashi K, Funahashi T, Ouchi N, Walsh K: Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. *Nat Med* 2005; 11:1096-1103
- [96] Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T, Engel J, Brownlee M, Scherer PE: Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem* 2003; 278:9073-85
- [97] Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y: Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257:79-83

- [98] Schraw T, Wang V, Halberg N, Hawkins M, Scherer PE: Plasma Adiponectin Complexes Have Distinct Biochemical Characteristics. *Endocrinology* 2008; 149(5):2270–2282
- [99] Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R: Adiponectin gene expression is inhibited by beta-adrenergic stimulation via protein kinase A in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett* 2001; 507:142– 6
- [100] Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ: The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest* 2003; 112:91–100
- [101] Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Klebanov S, Iyengar P, Jimenez-Chillaron JC, Patti ME, Klein SL, Weinstein RS, Scherer PE: Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin. *Diabetes* 2003; 52:268– 276
- [102] Scherer PE: Adipose Tissue. From Lipid Storage Compartment to Endocrine Organ. *Diabetes* 2006; 55:1537-1545
- [103] Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM et al: Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003; 46:459–69
- [104] Hulthe J, Hulten LM, Fagerberg B: Low adipocyte-derived plasma protein adiponectin concentrations are associated with the metabolic syndrome and small dense low-density lipoprotein particles: atherosclerosis and insulin resistance study. *Metabolism* 2003; 52: 1612–4
- [105] Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB: Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; 291:1730–7
- [106] Ouedraogo R, Gong Y, Berzins B, Wu X, Mahadev K, Hough K, Chan L, Goldstein BJ, Scalia R: Adiponectin deficiency increases leukocyte-endothelium interactions via upregulation of endothelial cell adhesion molecules in vivo. *J Clin Invest* 2007; 117:1718– 1726
- [107] Yamauchi T, Kamon J, Waki H et al: The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 2001; 7:941–6
- [108] Toshimasa Yamauchi et al: Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003; 423:762-769
- [109] Berg AH, Combs T, Du X, Brownlee M, Scherer PE: The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001; 7:947–53
- [110] Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L: Endogenous glucose production is

inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest* 2001; 108:1875–81

- [111] Trujillo ME, Scherer PE: Adiponectin – journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *Journal of Internal Medicine* 2005; 257:167–175
- [112] Hwee Teoh et al: Adiponectin deficiency promotes endothelial activation and profoundly exacerbates sepsis-related mortality. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295(3): E658–E664
- [113] Tsuchihashi H, Yamamoto H, Maeda K, Ugi S, Mori T, Shimizu T, Endo Y, Hanasawa K, Tani T: Circulating concentrations of adiponectin, an endogenous lipopolysaccharide neutralizing protein, decrease in rats with polymicrobial sepsis. *J Surg Res* 2006; 134:348–353
- [114] Takemura Y, Ouchi N, Shibata R, Aprahamian T, Kirber MT, Summer RS, Kihara S, Walsh K: Adiponectin modulates inflammatory reactions via calreticulin receptor-dependent clearance of early apoptotic bodies. *J Clin Invest* 2007; 117:375–386
- [115] Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, Okamoto Y, Ohashi K, Nagaretani H, Kishida K, Nishizawa H, Maeda N, Kobayashi H, Hiraoka H, Matsuzawa Y: Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003; 107:671–674
- [116] Fasshauer, M., J. Klein, S. Neumann, M. Eszlinger, and R. Paschke: Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 2002; 290:1084–1089
- [117] Wang H, Chen DY, Cao J, He ZY, Zhu BP, Long M: High serum resistin level may be an indicator of the severity of coronary disease in acute coronary syndrome. *Chin Med Sci J* 2009; 24(3):161-6
- [118] Leśniowski B, Kumor A, Jasińska A, Daniel P, Pietruczuk M, Małecka-Panas E: Resistin-- a new laboratory marker useful in diagnosis of acute pancreatitis?. *Pol Merkur Lekarski* 2007; 22(131):385-7
- [119] Landfried, K: Die Rolle von Adipokinen als Prädiktor für die Nekrose bei der akuten Pankreatitis, 2007. - [74] S. Regensburg, Univ., Diss., 2007
- [120] Tukiainen E, Kylanpaa ML, Ebeling P, Kempainen E, Puolakkainen P, Repo H: Leptin and adiponectin levels in acute pancreatitis. *Pancreas* 2006; 32(2):211-4
- [121] Sharma A, Muddana V, Lamb J, Greer J, Papachristou GI, Whitcomb DC.: Low serum adiponectin levels are associated with systemic organ failure in acute pancreatitis. *Pancreas* 2009; 38(8):907-12

## **8 Eigenständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe.

Regensburg, 08.05.2011

Judith Dickopf

## 9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Balthazar Score
Tabelle 2:	Material der Resistinbestimmung mittels ELISA
Tabelle 3:	Material der Adiponektinbestimmung mittels ELISA
Tabelle 4:	Basismerkmale der Studienpopulation
Tabelle 5.1:	Klinische und laborchemische Merkmale der Studienpopulation (1-25)
Vcdgng"704<""Mnkpkejg"wpf"ncdqtejg o k ue j g"Ogtm o cng"fgt"Uvwfkgprqrwncvkqp"*48/72+	
Tabelle 6:	Zusammenhang zwischen Adipozytokinkonzentrationen (n=50) und radiologischem Balthazar Score bei 41 Patienten mit akuter nekrotisierender Pankreatitis (mit CT) und 9 Patienten mit milder Pankreatitis (ohne CT)
Tabelle 7:	Sensitivität, Spezifität, area under the curve (AUC), positive predictive value (PPV), cut-off-level und asymptotische Signifikanz der Resistinkonzentration am Aufnahmetag bezüglich der Vorhersagekraft eines Balthazar Scores >3
Tabelle 8:	Zusammenhang zwischen der Resistinkonzentration am Aufnahmetag bzw. des 10-Tagesmittelwertes und der Notwendigkeit von Interventionen (CT-gesteuerte Drainage, maschinelle Beatmung, Dialyse, Laparotomie) bei 50 Patienten mit akuter Pankreatitis

## **10 Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Folgen der Fettgewebsnekrose bei akut nekrotisierender Pankreatitis

Abbildung 2: APACHE II Score

Abbildung 3: Korrelation zwischen der Resistinkonzentration am Aufnahmetag und dem klinischen APACHE II Score



## 11 Abkürzungsverzeichnis

APACHE II	Acute Physiology And Chronic Health
CRP	C-reaktives Protein
ERCP	Endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikografie
BMI	Body-Mass-Index
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
LDH	Laktatdehydrogenase
CT	Computertomographie
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
SEM	Standard error of the mean
AUC	area under the curve
ROC	receiver-operator characteristics
SPINK 1	Serin Protease Inhibitor, Kazal Typ 1
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
PRSS 1	kationisches Trypsinogen
MMP-9	Matrix Metalloproteinase-9
IL-6	Interleukin 6
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor $\alpha$
PCT	Procalcitonin
TAP	Trypsinogen activation peptide
GCS	Glasgow Coma Scale
IL-1	Interleukin 1
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein 1
VEGF	Vascular endothelial growth factor
MRT	Magnetresonanztomographie
TLR-4	Toll-like receptor 4
LPS	Lipopolysaccharid
NF- $\kappa$ B	Nuclear factor kappa B
TZD	Thiazolidinedione
cDNA	complementary deoxyribonucleic acid
PPAR $\gamma$	Peroxisomenproliferator-aktivierten Rezeptor- $\gamma$
RELM	Resistin-like molecule

FIZZ	found in inflammatory zones
mRNA	messenger ribonucleic acid
cAMP	Cyclo-Adenosinmonophosphat

## **12 Danksagung**

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Andreas Schäffler für die Überlassung des Themas, die hervorragende Betreuung und Unterstützung während der Entstehung dieser Arbeit und die ständige Erreichbarkeit für die Beantwortung von Fragen.

Weiterhin danke ich sehr Frau Kerstin Winkler und Frau Andrea Kopp für die geduldige Hilfe bei den Arbeiten in ihrem Labor.

Ebenso danken möchte ich dem Personal der internistischen Stationen inklusive der Intensivstation des Universitätsklinikums Regensburg für die Hilfe bei der Gewinnung des Probenmaterials sowie bei der Sichtung der Krankenakten.

## 13 Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name	Judith Maria Dickopf
Adresse	Berliner Str. 26 01067 Dresden
e-mail	JudithDickopf@gmx.de
Geburtsdatum	25.05.1984
Geburtsort	Dresden

### Ausbildung

Juli 2004	Allgemeine Hochschulreife Gymnasium Coswig
Okt 2004	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität Regensburg
Aug 2006	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Okt 2006	Beginn des klinischen Abschnitts des Humanmedizinstudiums an der Universität Regensburg
Sept 2009- Juli 2010	Praktisches Jahr (Uniklinikum Regensburg und Frauenklinik St. Hedwig Regensburg)
Okt 2010	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
seit März 2011	Assistenzärztin in der III. Medizinischen Klinik Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt

### Klinische Erfahrung

April 2007	Famulatur in der Inneren Medizin der Elblandkliniken Meißen-Radebeul, Radebeul
Aug 2007	Famulatur auf der Internistischen Intensivstation des Uniklinikums Regensburg
Sept 2007	Famulatur in der Inneren Medizin des Krankenhauses Barmherzige Brüder, Regensburg
April 2008	Famulatur in der chirurgischen Notaufnahme des Uniklinikums Regensburg
Sept 2008	Famulatur in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

	des Uniklinikums Regensburg
Feb 2009	Famulatur Karatu Lutheran Hospital, Tanzania
seit März 2011	Assistenzärztin in der III. Medizinischen Klinik Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt

Dresden, 08.05.2011